

**Untersuchungen zur Frage
der Krebsdiagnose**

nach Scheller

Werner Breitkopf

Druck : Anneliese Schubert, München 5, Corneliusstraße 21, Telefon 221777

AUS DER II. MEDIZINISCHEN KLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Professor Dr. Dr. G. BODECHTEL

UNTERSUCHUNGEN ZUR FRAGE DER
KREBSDIAGNOSE
NACH SCHELLER



Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Werner Breitkopf

aus Breslau

München 1959

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Professor Dr. Dr. K. DIRR
Correferent: Professor Dr. Dr. G. BODECHTEL
Dekan: Professor Dr. K. KOLLE

Tag der mündlichen Prüfung: 30. 6. 1959

UNTERSUCHUNGEN ZUR FRAGE DER KREBSDIAGNOSE NACH SCHELLER

Es gibt wohl kaum ein Problem, was in der medizinischen Literatur in einem solchen Umfang behandelt und diskutiert worden wäre, wie die Erforschung und Bekämpfung der bösartigen Geschwülste. Das ist nicht verwunderlich, wenn man sich vergegenwärtigt, daß trotz unserer derzeitigen Behandlungsmethoden nach BAUER (1) doch nur 18% aller behandelten Krebskranken eine Dauerheilung erfahren, nach amerikanischen Lebensversicherungsstatistiken nicht einmal 5%.

Um diese erschreckende Bilanz zu bessern, wurden in den letzten Jahrzehnten ungeheure Anstrengungen unternommen, um die Behandlung der malignen Geschwülste weiter auszubauen und zu verbessern. Doch ist damit das Krebsproblem nicht gelöst. All die modernen Verfahren der Therapie können uns in dem Bestreben einer Heilung nur dann helfen, wenn wir in der Lage sind, eine sichere Krebsdiagnose und insbesondere eine Frühdiagnose zu erreichen. Das Krebsproblem als solches wird sich damit wahrscheinlich auch nicht lösen lassen, jedoch dürften die Heilungsaussichten sich erheblich steigern.

Zur Diagnose der Krebsgeschwulst stehen uns gleichfalls vielerlei Möglichkeiten offen. Ein Hautcarcinom können wir sehen und tasten, desgleichen einen größeren Tumor im Thorax oder Abdomen durch Palpation und Perkussion verifizieren. Knoten in der Brust und im fortgeschrittenen Stadium die vergrößerten Lymphknoten lassen an ein Mamma-Ca denken. Solche Befunde begründen zwar oft einen berechtigten Verdacht auf ein malignes Wachstum, doch fehlt uns die letzte Sicherheit, die wir bis jetzt immer in der histologischen Gewebsuntersuchung finden. Die Entwicklung der Technik gestattet heute weitere diagnostische Möglichkeiten. Durch die Endoskopie wurde es möglich, Ösophagus und Bronchial-Ca ohne größeren Eingriff für den Patienten zu sichern. Am meisten Anwendung findet in der Klinik jedoch die Röntgendiagnostik, im besonderen bei der Aufdeckung maligner Ge-

schwülste. Doch sind auch diesen Methoden naturgemäße Grenzen gesetzt, da es oft selbst erfahrenen Röntgenologen unmöglich ist, an Hand der Röntgenaufnahmen sicher zu beurteilen, ob es sich um eine Krebsgeschwulst handelt, um eine gutartige Wucherung oder gar um physiologische Überlagerungen. Der größte Nachteil der Röntgendiagnostik besteht jedoch darin, daß in den meisten Fällen sich ein Tumor erst dann darstellt, wenn er bereits eine gewisse Größe erreicht hat und er unter Umständen schon metastasierte, ehe er röntgenologisch erfaßbar wurde. In der Gynäkologie fanden zwei Verfahren große Verbreitung, die Kolposkopie nach HINSELMANN und die zytologische Diagnostik nach PAPANICOLAOU, die den Forderungen nach einer Frühdiagnose sehr nahe kommen. Die Kolposkopie läßt nach MARTIUS (2) nur eine Vermutung auf ein Carcinom aussagen, zeigt dagegen der Befund der Zytologie nach PAPANICOLAOU einen Zellverband atypischer Zellen, so läßt sich mit einer Sicherheit von 70 - 90% ein Carcinom feststellen. ANTOUNÉ (3) empfiehlt zur Früherfassung des Collum-Ca die Zytologie, Kolposkopie und Kolpomikroskopie und er fand bei Vergleichen dieser drei Untersuchungsmethoden eine Treffsicherheit von 93,7%. Scheinen auch diese Ergebnisse in der Gynäkologie sehr erfolgreich, so sind doch diese Methoden nur für wenige spezielle Tumoren anwendbar und die Befunde der Zytologie sind nur positiv, wenn die Tumorzellen von außen ohne weiteres erreichbar liegen, aber keineswegs bei malignem Wachstum an irgendeiner anderen Stelle des Körpers. Damit scheiden diese diagnostischen Methoden für die allgemeine Krebsdiagnostik aus, stellen aber in der Gynäkologie einen wesentlichen Fortschritt dar.

Es gibt aber eine ganze Reihe von Laboratoriumsuntersuchungen, die für die Krebsdiagnose eine gewisse Bedeutung erlangten. Die erhöhte saure Phosphatase ist pathognomonisch für das Prostata-Ca. Das Gesamteiweiß des Serums ist bei Carcinom vermindert, die Globuline uncharakteristisch gleichmäßig vermehrt. In Anlehnung an HINSBERG (4) und HEILMEYER (5) zeigt sich, daß der Kupfergehalt des Serums bei Carcinom ansteigt, das Serum-Eisen dagegen abfällt. Allerdings werden diese Veränderungen erst im fortgeschrittenen Stadium manifest, so daß eine Frühdiagnose auch damit nicht gegeben ist. LERICHE und BONCOUR (6) fanden im Serum Krebskranker als auch in

den Tumorzellen selbst, eine Verschiebung des p_H -Wertes von 7,35 bei Gesunden bis zu 7,43 und 7,58 bei Krebskranken, eine Cholesterinämie, Hyperkaliämie und eine Verringerung des ionisierten Calciums. Diesen Befunden von LERICHE und BONCOUR stehen aber genau gegenteilige Ergebnisse von SEEGER (7) gegenüber. SEEGER fand in den Tumorzellen des Ehrlichschen Mäuseascitescarcinoms gleichfalls wie LERICHE und BONCOUR eine Alkalose, dagegen eine Cholesterinverminderung, Hypokaliämie und Vermehrung des ionisierten Calciums. Außerhalb dieser Diskussion berichtet neuerdings CLÉMENT (8), daß die Abweichungen des Cholesterins für Krebskranke nicht charakteristisch ist. Es läßt sich also aus allen serologischen Untersuchungen keine sichere Krebsdiagnose ableiten. TEUSCH (9) meint, nur ein Vergleich aller dieser Methoden läßt gewisse Schlüsse in der Differentialdiagnose maligner gegenüber anderen Erkrankungen zu. Bei der hormonalen Krebsdiagnostik hat sich die Aschheim-Zondeksche Reaktion zur Diagnose und Prognose des Chorionepithelioms sowie der Seminome gut bewährt. Nebennierenrindentumoren sind heute chemisch zu diagnostizieren durch die eindeutige Vermehrung der β -Fraktion der C-17-Ketosteroide bis zu 50% der Gesamtausscheidung der C-17-Ketosteroide. Die Voraussetzung des Isotopeneinsatzes zur Krebsdiagnostik war die Auffindung von Stoffen, welche sich selektiv im Krebsgewebe speichern und dieses dadurch einer Erfassung mit dem Geiger-Zählrohr zuführen. Die erste Gruppe betrifft die Tumordiagnostik mit einfachen, radioaktiven Indikatoren, wovon sich besonders Radiojod bei der Differenzierung der Schilddrüsentumoren, Radiophosphor bei den oberflächlichen Tumoren einschließlich der Mammatumoren, Radiokalium bei den Knochentumoren besonders bewährt haben. Die zweite Gruppe betrifft die Anwendung von organischen, radioaktiv etikettierten Indikatoren. Hier ist besonders das Natrium-Dijod 131 -Fluoreszin zu nennen. Mit Hilfe des Isotopen-Enzephalometers ist eine genaue Diagnose und Lokalisierung von Hirntumoren heute möglich.

Mit diesen genannten Laboratoriumsmethoden lassen sich teilweise zwar spezifische Tumoren erkennen, der Großteil der Reaktionen ist aber entweder unzuverlässig oder zeigt ein positives Ergebnis erst, wenn das Krebswachstum bereits ein fortgeschrittenes Stadium erreicht

hat. Die Suche geht aber dahin, eine Krebsreaktion zu finden, die mit großer Sicherheit bereits positiv ist, bevor ein manifester Tumor erkannt wird, und die eine maligne Entartung im Körper anzeigt, ganz gleich, wo sich ein Carcinom entwickelt. Diese Überlegung hätte zur Voraussetzung, daß bei einer Krebserkrankung nicht nur ein lokales Entarten auftritt, sondern im ganzen Körper nachweisbare Veränderungen erkennbar werden, die sich dann beispielsweise im Blut nachweisen ließen. Weiter müßte dem lokalen Tumorstadium eine allgemeine Erkrankungsweise des Körpers vorausgehen, was aber bis heute nicht erwiesen ist. Nur so wäre es erklärlich und denkbar, aus dem Blut eine Reaktion zu finden, die einer Krebsfrühdia gnose entspräche. Die heutige Auffassung geht aber vielmehr dahin, daß der Tumor es ist, der in den Körper artfremde Stoffwechselprodukte abgibt, und erst sekundär Reaktionen des Organismus zu erwarten sind. Zwar gibt es auch heute schon mehrere Arbeiten (WARBURG, SEEGER, ISSELS, SCHELLER), die von einer sogenannten "Dysoxybiose" bzw. "Dyskrasie" als Vorstadium der eigentlichen Krebserkrankung sprechen, also bevor jeglicher Tumor manifest wird. Diese Meinungen stützen sich zum größten Teil jedoch auf Hypothesen. Ein Beweis in letzter Konsequenz ist bis heute nicht gelungen.

Nachdem es noch keineswegs feststeht, daß einer lokalen Krebsgeschwulst eine generalisierte Erkrankung des Körpers vorausgeht, ist jede allgemeine Reaktion zur Krebsfrühdia gnose von vornherein zumindest fraglich.

Indessen sind in der Literatur eine große Zahl angeblich sicherer Krebsteste angegeben worden, die sich aber alle nicht bewährt haben. TRIEBEL und HESS (10) stellten 31 angegebene Methoden zur Krebsdiagnose zusammen, von denen allein 26 das Blut oder Blutserum untersuchen. Nach ihren Ergebnissen soll sich keine als alleiniger Test zur Krebsdiagnose bewährt haben. EDER (11) kommt auf Grund einer eingehenden Besprechung von 14 besonders in letzter Zeit aktuellen Krebstesten zu dem Ergebnis, daß es bis heute keine humorale Krebsreaktion gibt, welche es gestattet, die Frühdia gnose von Krebs auf diesem Wege zu stellen. EDER weist darauf hin, "daß einigen der genannten Methoden jegliche wissenschaftliche Bemühung abgesprochen werden muß".

Mehrere Reaktionen wurden angegeben, die Blut von Patienten auf den üblichen Objektträgern untersuchten und da speziell die Erythrozythen. Die 1950 von BOLEN (12) angegebene Methode zur Früherkennung des Krebses erregte besonders großes Aufsehen, da sie wegen ihrer verblüffenden Einfachheit als die Methode erschien, mit der es jedem Arzt ohne große Laboreinrichtungen möglich wäre, zu entscheiden, ob ein Carcinom vorliegt oder nicht. BOLEN läßt das Trockenbild eines Blutropfens auf dem Objektträger untersuchen und zwar im normalen Hellfeld, wobei er Form und Lagerung der Erythrozyten und Veränderungen des Blutplasmas beobachtet und differenziert. BOLEN fand bei 191 von 198 Ca-Patienten positive Befunde, also in 95,9%, was für einen biologischen Test einen sehr hohen Grad von Sicherheit verrät. Jedoch müssen solche Ergebnisse sehr kritisch bewertet werden und so sind auch die Nachprüfungen recht zahlreich.

SCHWARZL (13) untersuchte an 404 Patienten, davon 94 Krebskranke, den Bolen-Test, wobei er bei Ca-Patienten lediglich in 33,3% der Fälle ein Ca-positives Ergebnis fand, allerdings bei Gesunden nur in 2,5%. Da auch BOLEN glaubt, mit seiner Methode eine Krebsfrühd Diagnose stellen zu können, richteten auf dieses zentrale Problem der Krebsbekämpfung mehrere Nachprüfer ihre besondere Aufmerksamkeit. BLOCK und DOFIVAT (16) beobachteten bei Collum-Carcinom, Stadium I., niemals ein positives Ergebnis, so daß sie zur der Folgerung kommen, eine Krebsfrühd Diagnose mittels des Bolen-Testes ist unmöglich, lediglich konnten sie die Wirkung der Therapie am Ausfall der Probe kontrollieren. BLOCK und DOFIVAT machten unabhängig von diesen Resultaten den Versuch, das von BOLEN als Fibrin angesprochene Netzwerk aufzuklären. Durch Anfeuchten wird der zunächst trockene Tropfen unsichtbar, um nach erneutem Trocknen wieder zu erscheinen. Es handelt sich also nicht um Fibrin, sondern um mit Flüssigkeit ausfüllbare und so zum Verschwinden zu bringende Rißbildungen, die durch die Brechung des Lichtes an ihren Kanten als schwarze Strukturen sichtbar werden.

Eine dem Bolen-Test entsprechende Methode wurde von HEITAN (18) angegeben. Er läßt gleichfalls Blut auf einem gewöhnlichen Objektträger trocknen und gibt als Differenzierungsmerkmale an, daß gesundes Blut gut ausgebreitet, das Fibrinfasernetz deutlich sichtbar sei,

während Blut Krebskranker nicht das Fibrinnetz zeigen soll, die Erythrozyten unregelmäßig agglutiniert seien und die Geldrollenform nur angedeutet. HEITAN verlangt jedoch zum Unterschied von BOLEN das Phasenkontrastmikroskop zur Beobachtung. Er selbst gibt für seinen Test eine Treffsicherheit von 80 % an.

Die Beobachtungen von WOLF und GERLICH (19) könnten für beide Methoden eine Erklärung sein. Sie sahen im Phasenkontrastmikroskop, daß sich im trocknen Blutropfen bei pathologischen Zuständen, wie Leukämie, Plasmozytom, Carcinom in den konfluierenden, eingetrockneten Plasmaseen als Folge der mangelnden Grenzflächenenergie des heterodispersen Systems Erscheinungen darstellen lassen, die als Korpuskularaggregation und Sammelkristallation anzusprechen sind.

Von den vielen in der Literatur angegebenen Methoden zur Krebsdiagnose aus dem Blut müssen drei von ihnen im Zusammenhang betrachtet werden, da sie sich in vielen Fragen und Überlegungen gleichen, lediglich in der Methodik der Behandlung des Blutaussstriches voneinander abweichen. v.BREHMER behauptet aus dem Vitalblut, dem Blutaussstrich und dem Nährboden Krebs diagnostizieren zu können, FONTI glaubt einen Krebserreger entdeckt zu haben, der in den Erythrozyten nachweisbar sei, und SCHELLER stellt den Krebs als "Viro-mykose" dar, wobei er in Vitalblutbildern und Blutaussstrichen bei einer Krebserkrankung in den roten Blutkörperchen defekt mutierte Mikrosomen und Mitochondrien als für Krebs spezifisch angibt.

v.BREHMER (20) beobachtete im Blut Krebskranker bei starker mikroskopischer Vergrößerung ein kleines plumpes Stäbchen von 1 - 3 μ Länge. Seine Mikrobe nannte v.BREHMER "Siphonospira polymorpha", die er angeblich im Blut von Krebskranken und krebgefährdeten Personen regelmäßig, aber auch im gesunden Menschen nachzuweisen vermag, desgleichen will v.BREHMER seinen Blutparasiten auf Nährböden gezüchtet haben. v.BREHMER entwickelte die Theorie, daß die "Siphonospira polymorpha" mit ihrer Wirtszelle in Symbiose lebt und von hier aus in die Blutbahn ausgestreut wird und die Erythrozyten befällt. Darauf hat v.BREHMER seine serologische Krebsfrühdiaagnose aufgebaut. Das Entscheidende sei jedoch, daß der pH-Wert des Blutes 7,56 in Richtung Alkaleszenz übersteigt, und somit der Blutparasit aus der Blutbahn ins Gewebe tritt und nun zu einem malignen Geschwulstwachstum führen kann.

Während KOLLATH (21) die "Siphonospora polymorpha" v. BREHMERS in ihrer Existenz und Züchtbarkeit bestätigt, dagegen einen Zusammenhang mit Krebs noch offen läßt, konnte PASCHEN (22) zeigen, daß auf der Bouillon nach v. BREHMER keinerlei Wachstum eintritt. In diesen Fällen sah man zwar kleine hellaufleuchtende kokkoide Gebilde im Dunkelfeld, die jedoch unbeimpfte Nährböden gleichermaßen zeigten. Es handelte sich um sekundäre Verunreinigungen, vorwiegend durch Staphylokokken. Weiter ergaben die Versuche von PASCHEN mit dem Haemo-Ionometer, daß bei Ca-Patienten die p_H -Werte nicht unbedingt höher sind als bei Gesunden, so daß vom klinischen Standpunkt die p_H -Wertbestimmung als zu unsicher bezeichnet werden muß. LENTZ (23) fand bei seinen Arbeiten einen Keim, dessen Sporen im Agar vorkommen, und von dem er sicher annimmt, daß er mit der "Siphonospora polymorpha" v. BREHMERS identisch ist. ZIMMERMANN und HOLL (24) halten die typischen Formen der "Siphonospora polymorpha" für feinste Fett-Tröpfchen und gelöste Kolloide und sie kommen zu dem Ergebnis, "der Krebserreger v. BREHMER ist ein Phantasieprodukt". Einen weiteren Versuch, die Natur der sogenannten Sporen und Sporangien v. BREHMERS aufzuklären, unternahmen PIEKARSKI und JENDRALSKI (25). Sie erbrachten den Beweis dafür, daß die im gefärbten Blutausschlag bei Dunkelfeldbetrachtung in Erscheinung tretenden "Sporen" und "Sporangien" der Siphonospora polymorpha v. BREHMERS wenigstens zum größten Teil bei der Fixierung mit Methanol entstehen und aus den nichtflüchtigen Verunreinigungen des Fixierungsmittels stammen. Sie stellen somit echte Kunstprodukte dar. Die angeblichen Sporen und Sporangien lösen sich im Gegensatz zu Mikroorganismen in verdünnter Salzsäure auf, womit erwiesen ist, daß die sogenannten Sporen und Sporangien keine Desoxyribonukleinsäure enthalten, was für ihre organische Natur sprechen würde.

Abgesehen von diesen Ergebnissen führte ISSELS (27) an einer großen Zahl von Patienten gleichfalls die Färbung nach v. BREHMER durch. ISSELS fand die korpuskulären Elemente v. BREHMERS bei Menschen jeden Alters, sah jedoch das gefärbte Blutbild wesentlich stärker verändert bei Kranken oder Schwerkranken, eine besonders schwere "Dyskrasie" bei Tumorkranken. Behandlungserfolge ließen die Stärke der

Blutveränderungen geringer werden. ISSELS glaubt, daß Farbstoffniederschläge, Stoffwechselprodukte, Lufteinschlüsse, Viren und Veränderungen der Erythrozytenmembran ursächlich an dem Bild der "Dyskrasie" beteiligt sind. An einem kleineren Patientengut prüfte DANISCH (28) die Methode v. BREHMERS nach. Sie stellt die auffallende Diskrepanz heraus, daß der Blutaussstrich "Verschmutzungsgrad III" zeigte, während die Untersuchung des Frischblutes "Verschmutzung I. Grades" ergab. Dies Ergebnis dürfte durch die Befunde von PIEKARSKI und JENDRALSKI erklärt sein, die nachwiesen, daß durch die Methanolfixierung des Blutaussstriches die Sporen und Sporangien v. BREHMERS entstehen können. DANISCH kommt zu dem Ergebnis, daß die nach v. BREHMER gefärbten Ausstriche keine diagnostische oder prognostische Bedeutung haben und jede Beziehung zu irgendeiner Krankheit unmöglich ist.

Eine weitere Methode, die angeblich eine Krebsfrühdiagnose ermöglichen soll, hat FONTI (Mailand) angegeben. Die Methode als solche ist leicht durchführbar und die Beurteilung des Blutaussstriches im Mikroskop nimmt nicht viel Zeit in Anspruch, so daß darin ein Test gesehen werden konnte, der sich in der allgemeinen Praxis durchführen ließe.

FONTI (29) läßt den Blutaussstrich im Brutschrank bei 37°C 12 Stunden lang trocknen, dann wird die Temperatur kurz auf 120°C erhöht und sofort dem Thermostat entnommen. Anschließend 25 Minuten färben mit einer wässrigen Farblösung, die im wesentlichen Äthylalkohol, polychromes und normales Methylenblau und basisches Fuchsin enthält. Im fortgeschrittenen Stadium der Krebsentwicklung beobachtet man im Innern der Erythrozyten Formen nach Art einer Schnur, eines Kommas, eines Kreises oder Halbkreises. In einem noch weiter entwickelten Stadium sind solche Formen auch außerhalb der Erythrozyten zu finden, bei Praecancerose sporoidale Formen.

FONTI (30) glaubt sogar auf Grund der intraerythrozytären Erscheinungsbilder auf das carcinomatös entartete Organ schließen zu können, indem sie in den Blutkörperchen eigenartige polymorphe Formen besonders bei Uterus-Ca findet, bei Osteosarkomen zusätzlich eine verdickte Randzone. Für Magen-Ca sollen reichlich polymorphe,

intrazelluläre Formen neben Anisozytose, Poikilozytose und Agglutinationserscheinungen charakteristisch sein. Ursache der erythrozytären Veränderungen soll ein Krebsvirus in den Erythrozyten sein. In einem Selbstversuch erzeugte FONTI (31) angeblich durch Übertragung von Sekret einer Vulvametastase eines primären Mamma-Ca auf ihrer Brust ein histologisch gesichertes basozelluläres Epitheliom. Zur Unterstützung will FONTI (31) ihren Erreger auf Kulturnährböden gezüchtet haben und dieselben Gebilde gesehen haben, wie sie sich im Blutausschlag darstellen. In Übereinstimmung mit der Theorie v. BREHMERS sagt FONTI, daß im fortgeschrittenen Stadium der Krebskrankheit diese Mikroorganismen zum Teil die Erythrozyten verlassen, mit dem Blut verschleppt werden, in die Zellen eines Organs eindringen und dort zur makroskopisch erfaßbaren Krebsgeschwulst führen. FONTI gibt an, auf Grund ihrer Methode mit einer Sicherheit von 97% Krebs diagnostizieren zu können.

SCHÖNBAUER (32) gab FONTI Gelegenheit, in der Chirurgischen Universitätsklinik Wien an den dortigen Patienten ihre Methode zu demonstrieren, wobei FONTI die Präparate selbst färbte und beurteilte, um den Einwand der unsachgemäßen Behandlung der Präparate durch andere Untersucher von vornherein auszuschalten. In einer Serie wurden FONTI 400 Präparate vorgelegt, wobei 36 von Patienten mit histologisch gesichertem Carcinom dabei waren. Von diesen 36 Kranken diagnostizierte FONTI 4 negativ, also falsch, während sie unter den restlichen 364 Präparaten 9 falsch beurteilte und 11 als unleserlich ablehnte. Das entspricht unter 400 Präparaten einer Fehlerquote von 6,25%. In einer weiteren Serie wurden FONTI Präparate von 87 gesicherten Krebskranken vorgelegt, wovon sie 83 richtig erkannte, 3 falsch beurteilte und Präparate eines Falles als unleserlich bezeichnete. Die dritte Versuchsserie zeigt jedoch für FONTI entschieden schlechtere Resultate, weshalb diese von FONTI auch erst auf ausdrückliches Verlangen von SCHÖNBAUER veröffentlicht wurde. FONTI erklärt die schlechten Ergebnisse damit, daß angeblich die Präparate während kurzfristiger Abwesenheiten von ihr unsachgemäß, das heißt entgegen ihren Vorschriften, behandelt wurden. In dieser dritten Versuchsserie wurden FONTI Präparate von 224 nicht an Krebs erkrankter Personen vorgelegt, wovon 101 richtig, das heißt negativ, 5 als un-

leserlich und 118 falsch, das heißt positiv, beurteilt wurden, was einer Fehlerquelle von 55,2% entspricht.

SCHMIDT-ÜBERREITER (33) prüfte nach Jahresfrist die 118 falsch diagnostizierten Fälle nach. Dabei stellte sich heraus, daß bereits kurz nach den Untersuchungen von FONTI bei 4 Patienten von den 118 seinerzeit als falsch bezeichneten Fällen ein histologisch gesichertes Carcinom festgestellt wurde, so daß sich also die 118 Fehldiagnosen auf 114 reduzieren. Von diesen 114 vor einem Jahr als Capositiv bezeichneten Fällen, zeigten 4 jetzt nach einem Jahr einen Krebs. In diesen vier Fällen kann also die Methode FONTIs als Frühdiagnose gelten. Von den restlichen 110 Patienten war ein Teil nicht mehr erreichbar oder kam nicht zur bestellten Nachuntersuchung. Von 71 genau durchuntersuchten Patienten zeigten 70 kein malignes Wachstum, 1 Patient lag wegen einer möglichen Entwicklung eines Sarkoms oder einer Leukaemie zur Beobachtung. Es bleibt bei der kurzen Frist der Nachkontrolle von einem Jahr natürlich offen, ob sich nicht doch eventuell später ein malignes Geschwulstwachstum einstellt, jedoch erhebt sich dann die Frage, ob sich ein Carcinom schon Jahre vorher im Blut manifestiert. Die 4 Fälle, in denen FONTI eine Frühdiagnose stellte, können aber nicht die 110 falsch diagnostizierten Fälle entschuldigen. -

In einer weiteren Nachprüfung sagt KRÜGER (34), daß mit der Methode nach FONTI eine Spezifität zu Krebs nicht gegeben sei. KRÜGER lehnt es ab, daß die beobachteten Formen Mikroben seien, sondern er hält die intraerythrozytären Einschlüsse für Alterationen des Erythrozytenstromas, dessen andersartige Reaktion auf den technischen Prozeß durch pathologische Veränderungen der kolloidalen Verhältnisse bedingt sein kann. KRÜGER konnte beobachten, daß das geschrumpfte Stroma der Erythrozyten durch die Membran hinauszutreten vermag und nun die typischen Formen außerhalb der roten Blutkörperchen ergibt, woraus FONTI eine weitere Entwicklungsstufe des Carcinoms erkennen will. KRÜGER sah aber morphologisch keinen Unterschied zwischen Verunreinigungen des Objektträgers und diesen Formen, analog wie PIEKARSKI die Gebilde v. BREHMERS morphologisch nicht von Methanolverunreinigungen zu trennen vermochte.

In diesem Zusammenhang darf auf eine Mitteilung des Deutschen Zentralausschusses für Krebsbekämpfung und Krebsforschung (35) hingewiesen werden, die besagt, daß die Methode nach FONTI noch nicht einen für die praktische Anwendung ausreichenden Grad von Brauchbarkeit erreicht hat. Die als für Krebs spezifisch angegebenen Formen werden gleichfalls als Veränderungen der Erythrozytenmembran dargestellt.

Einen weiteren Test, der eine Krebsfrühd Diagnose ermöglichen soll, gab SCHELLER (36 - 42) an, der mit seinen theoretischen Überlegungen in vielem an v.BREHMER und FONTI Anschluß findet. SCHELLER entwickelte eine eigene Theorie der Krebsentstehung und stellte den Krebs als eine "Viromykose" dar und er sagt (41), daß die örtliche Geschwulst eine Allgemeinerkrankung voraussetzt, und zwar eine endogene Stoffwechselstörung vielfältigen Ausmaßes. Dies begründe die Möglichkeit, aus leicht zugänglichen Blutuntersuchungen eine Frühd Diagnose auf Krebs, im Sinne SCHELLERs auf eine Krebskrankheit, und Verdacht auf eine örtliche Krebsgeschwulst zu stellen.

Ausgehend von der Voraussetzung, daß Krebs eine endogene Stoffwechselstörung ist, soll nach SCHELLER (36) dieser Umstand Genteilchen und "Kernreste der Erythrozyten" zu Mikrosomen und Mitochondrien verändern, entgegen den bisherigen Forschungsergebnissen, daß innerhalb der Erythrozyten nichts Strukturelles zu sehen ist (43). Mikrosomen und Mitochondrien deshalb, da nach SCHELLER die Mikrosomen und Mitochondrien lebenswichtige Funktionen haben und er in Anlehnung an GRAFFI der Meinung ist, daß beim Krebs bösartig gewandelte Mitochondrien das wirksame Agens seien (44).

Besonders im Blut Krebskranker will SCHELLER bei Dunkelfeldbetrachtung im Prinzip immer gleich vielgestaltete Formen virusähnlicher Körnchen und pilzähnlicher Gebilde gefunden haben, wie hell aufleuchtende Pünktchen oder einfache Sporen, mitunter vergleichbar einem Schneegestöber, sogenannte Endkerne, daneben aber auch hellstrahlende kleinere und größere Ringe, sogenannte Zysten (45). Rein von morphologischen Standpunkt nannte SCHELLER diese submikroskopischen Gebilde in Anlehnung an die Inframyzeten MORIs und der

Mikromyzeten GERLACHs, "Viromyzeten". Aus dem Vorhandensein dieser fakultativ pathogenen "Viromyzeten" diagnostiziert SCHELLER Krebs.

Da sich in seltenen Fällen solche Gebilde auch im Vitalblut sichtbar finden, eingeschlossen in den Erythrozyten als tanzende Sporen oder sich mehr oder minder lebhaft bewegend Stäbchen, sei dies - so sagt SCHELLER (46) - ein untrüglicher Beweis dafür, daß es sich um Blutparasiten handle. An diesen Gebilden lasse sich mikroskopisch keinerlei Struktur nachweisen, also müssen sie irgendwie Beziehung zum Reiche der Viren haben. Bei Dunkelfeldbetrachtung des Vitalblutes, nicht dagegen im Phasenkontrastmikroskop, sah SCHELLER (36, 47) im Plasma die zahlreichen kleinsten und größeren hell aufleuchtenden Körperchen in lebhafter Eigenbewegung durch das Gesichtsfeld ziehen. SCHELLER schreibt, "es kann sich nicht um die sogenannte Brownsche Molekularbewegung handeln, da es keine einfache Zitterbewegung ist, vielmehr zeigt sich eine zielstrebig gerichtete Fortbewegung mittels einer kurzen Geißel". SCHELLER hält diese Gebilde für identisch mit der "*Siphonospira polymorpha*" v. BREMERs (37). Als weiteren Beweis für die organismische Natur der Gebilde hat SCHELLER (48) wiederholt in Zupfpräparaten aus frisch operierten Mammacarcinomen mit dem Dunkelfeld zahllose bewegliche, verschiedenartige Gebilde ähnlich den im Blut gefundenen feststellen können. An anderer Stelle sagt SCHELLER (46) jedoch, es muß offen bleiben, ob die Viromyzeten im Blut mit solchen in der Geschwulst identisch sind, glaubt aber später (36), daß nicht nur Tumorzellen, sondern auch Erythrozyten beim Carcinom mitochondrienartige Gebilde enthalten. Da an die Mitochondrien die wichtigsten Fermentsysteme gebunden sind, im besonderen die Zellatmung, sei es nicht verwunderlich, daß sie bei Schädigung des Körpers defekt mutiert sein können. Die Ursache, die zur Entstehung der "Viromyzeten" führt, ist somit auch die Ursache des Krebses. SCHELLER führt zwei Entstehungsmöglichkeiten an, die Höhenstrahlung CURRYs und den Sauerstoffmangel des Blutes.

CURRY stellte neben dem Reaktionsabstand des Menschen, in der Umwelt, im Gelände wie in Häusern, Reaktionsstreifen fest, die an

Intensität wechseln und von der Höhe kommen sollen. Über den aufladenden Kreuzungen dieser Reaktionsstreifen zeigen sich angeblich besondere Reaktionen, wie Haemolyse, erhöhte Blutsenkung.

SHELLER (50 - 53) konnte nun im Blut bei Dunkelfeldbetrachtung über physikalisch nachweisbaren Kreuzungspunkten komischer Strahlen Zerfall der Erythrozyten und starke quantitative wie qualitative Vermehrung der "Viromyzeten" feststellen. SHELLER erklärt sich diese Tatsache damit, daß durch die Höhenstrahlung das bioelektrische Gleichgewicht im Organismus gestört wird und sich eine Dys-oxaemie entwickelt. Die Mikrosomen und Mitochondrien werden mutiert und aus fakultativ pathogenen Mikroben werden pathogene Blutparasiten. Die aufladende Strahlung führt zu erhöhter Beweglichkeit und zu weiteren Formen. Ihr Extrem dürfte nach SHELLER zu einer Neubildung und zu einem Krebs führen. Es herrscht also kein Zufall mehr beim Krebsgeschehen, sondern strenge Gesetzmäßigkeit. SHELLER konnte angeblich im Bereich der Betten Krebskranker Kreuzungspunkte der Höhenstrahlung nach CURRY nachweisen, die sich mit dem Tumor bzw. dessen Metastasen deckten. ISSELS (26) bestätigt diese Ergebnisse SHELLERS im vollen Umfang.

Als zweite Ursache für die Entstehung der "Viromyzeten" und der Krebskrankheit als solcher schuldigt SHELLER eine Störung der endogenen Stoffwechselvorgänge an, denn niemals könne durch ein exogenes Agens allein ein Carcinom ausgelöst werden. SHELLER stützt sich auf DOMAGK, der beim Krebs als das Wesentliche die herabgesetzten Oxydationen ansieht, und auf WARBURG, der im intermittierenden Sauerstoffmangel eine häufige Ursache für die Entstehung von Tumorzellen fand. SHELLER (54) folgerte für sich, daß durch Sauerstoffarmut des Blutes eine erhöhte Wasserstoffionenkonzentration eintrete, die p_H -Wertkonzentration ins Alkalische verschoben werde und dann im alkalischen Milieu des Blutes der Keimbefall des Blutes zunehme. Mit dieser Theorie, daß der p_H -Wert des Blutes ins alkalische Milieu verschoben sein muß, steht SHELLER in Übereinstimmung mit der Vorstellung v. BREHMERS, der gleichfalls sagte, daß die angebliche Siphonospira polymorpha auch erst bei Alkaleszenz des Blutes pathogen wird. Die sogenannte Dysoxybiose macht es nach

SCHELLER (55) erklärlich, daß in den durch Sauerstoffarmut geschädigten roten Blutkörperchen Strukturveränderungen, wie kleine Körnchen, größere Bläschen und schließlich längere Zysten auftreten können. Als Beweis dafür, daß zum größten Teil eine Dysoxybiose ursächlich für die Strukturveränderungen in den Erythrozyten verantwortlich sei, gibt SCHELLER (55) an, daß es als unumstößliche Tatsache feststehe, vor einer Sauerstoffkur des Blutes finden sich Formen wie Körnchen, Bläschen und evtl. Zysten in den Erythrozyten, nach einer solchen sind sie verschwunden.

Zu dieser Theorie SCHELLERs lassen sich zahlreiche kritische Betrachtungen anführen, ohne auf das bis heute noch ungelöste Problem der Virusätiologie des Krebses näher einzugehen. SCHELLER (46) sah im Dunkelfeld bei Vitalblutbilduntersuchungen in den Erythrozyten sich lebhaft bewegende Stäbchen und er schloß daraus, daß es sich um Blutparasiten handeln müsse. Dieses Phänomen beobachtete auch FRANKE (56) und CABOT, die beide die vibrierenden Bewegungen innerhalb der Erythrozyten der sogenannten Brownschen Molekularbewegung zuordneten, was weiterhin in neuester Zeit von PULVERTAFT bestätigt wurde. PULVERTAFT zeigte aber bereits in Übereinstimmung zu FRANKE die Unabhängigkeit dieser Bewegung von der Temperatur, insbesondere wenn keine Kälteagglutinineffekte vorhanden sind, so daß durch diesen Befund die Zuordnung zu der Brownschen Molekularbewegung in Frage gestellt ist. Über die Ursache der innerzellulären Bewegung können wir heute nur Vermutungen äußern. Fraglos besitzt das Erythrozytenstroma auch gewisse kontraktile Eigenschaften. FRANKE glaubt, daß es sich bei den beweglichen Korpuskeln vielleicht um an der Oberfläche besetzte Fermentträger handelt, die eine entsprechende Reaktionskinetik benötigen.

Jedoch sah nicht nur SCHELLER im Vitalblut solche kleine Gebilde bei Dunkelfeldbeobachtung aufleuchten, bereits SCHÜMMELFEDER, JUNG und FONIO beschrieben gleiche Formen, die sie aber erklären konnten, ohne - wie SCHELLER - auf Mikroben zurückgreifen zu müssen. SCHÜMMELFEDER (57) beobachtete sogenannte Blutfäden, fand aber zwischen dem Auftreten der Fäden im Blut und einer Erkrankung keinerlei Zusammenhang. Er hält die "Blutfäden" für lipide Entmischungen, ausgehend vom Erythrozytenstroma. JUNG (58) konnte

elektronenoptisch die Bildung solcher Blutfäden in etwas erwärmten Präparaten gut verfolgen und sehen, daß strukturloses Material sich von der Zellmembran ablöst und Bläschen, kleinste Kügelchen und lange Fäden entstehen. JUNG hält diese entstehenden Formen für Lipoide der Zellmembran und wahrscheinlich für haemoglobinhaltige Ablösungen der Zelle. FONIO (56) beschreibt ähnlich runde Plättchen, die sich in lebhafter Brownscher Molekularbewegung bewegen, als hellaufleuchtende Granula, die er als Hämokonien bezeichnet. Er deutet diese Formen ebenfalls als Produkte zerfallener Zellen.

Weiter macht SCHELLER den Sauerstoffmangel des Blutes für die Krebsentstehung verantwortlich. Er geht von der Meinung aus, Erhöhung der Wasserstoffionenkonzentrationen bedeute eine Verschiebung des p_H -Wertes zur alkalischen Seite. Tatsächlich ist es jedoch gerade umgekehrt. Da der p_H -Wert der negative Logarithmus der Wasserstoffionenkonzentration ist, bedeutet eine Erhöhung derselben eine Verschiebung zur sauren Seite. Damit wird also die Vorstellung hinfällig, daß die "Viromybose" im Sinne SCHELLERs von einem alkalischen p_H -Wert des Blutes abhängig sei. Abgesehen davon, ist es bis jetzt keineswegs erwiesen, daß bei einer Krebserkrankung das Blut alkalisch reagiert. Im Gegenteil hat PASCHEN (22) festgestellt, daß bei Ca-Patienten die p_H -Werte des Blutes nicht unbedingt höher sind als bei Gesunden.

SCHELLER beruft sich zur Unterstützung seiner Theorie auf Warburg, der sagt, es gibt nur eine gemeinsame Krebsursache, die irreversible Schädigung der Zellatmung. Dazu ist zu sagen, daß sich das Problem der Carcinomentstehung nicht auf einen universellen Nenner bringen läßt. Wir kennen zwar bei Leberzirrhose die Neigung zu Lebercarcinomen, dagegen ist uns die Entwicklung des Krebses auf dem Boden einer Stauungs-Leberzirrhose unbekannt, obwohl hypoxische Nekrosen der Parenchymzellen in den Läppchenzentren das Kennzeichnende dieses Krankheitsbildes sind.

SCHELLER folgert weiter, daß eine Dysoxybiose die Oxydationsfermente zerstört, die er hauptsächlich in den Mikrosomen und Mitochondrien lokalisiert, und durch die Sauerstoffarmut würden die Gene als

Rieseneiweißmoleküle mutiert und endogen entwickle sich ein Virus, das ja gleichfalls hauptsächlich aus Desoxyribonukleoproteiden besteht. So findet sich SCHELLER in Übereinstimmung mit der Virus-ätiologie des Krebses von MORI (66), wobei aber das Virus endogen entsteht.

Eine Erklärung dieser Theorie von SCHELLER glaubt SEEGER (59) gefunden zu haben. In der atmenden Zelle bildet bekanntlich der zugeführte Sauerstoff in metastabiler Form Wasserstoffsuperoxyd, wovon wiederum durch das Ferment Katalase der Sauerstoff abgespalten wird. Nach BLUMENTHAL (60) ist nun im Blut von Tumorträgern dieses Ferment Katalase vermindert. Somit tritt eine Verzögerung der Wasserstoffsuperoxydabspaltung ein, was im lebenden Organismus zur Denaturierung und zur Polymerisation niedermolekularer Nucleoproteine führt und unter Umständen zu hochmolekularen Virusnucleoproteinen (MAYER - MARK, 61). STANLEY (62) stellte sich auf der 7. Tagung der Nobelpreisträger 1957 erneut auf den Standpunkt, daß Krebs die Folge einer chemischen Veränderung innerhalb der Zelle sei und daß bestimmte Zellen des menschlichen Körpers "latente Viren" jahrelang symptomlos beherbergen die dann durch die zahlreichen bekannten krebserregenden Stoffe aktiviert würden. Es ist aber zu bedenken, daß sich diese Ergebnisse auf Tierversuche stützen, so daß bis jetzt keine bindenden Rückschlüsse auf die Verhältnisse beim Menschen möglich sind. Sollte jedoch die Virusätiologie der Krebsentstehung richtig sein, so ist BAUER (1) beizupflichten, daß sich Virusgeschwülste grundsätzlich von anderen Geschwülsten dadurch unterscheiden, daß die Geschwulstbildung sofort erfolgt, es also keine Praecancerose gibt. Zudem erzeugen Viren immer spezifisch gleiche Geschwülste. SCHELLER macht jedoch sehr wohl eine Unterscheidung zwischen der Krebskrankheit und den Vorstufen, wie der Praecancerose. Abschließend darf die Meinung von DIEZEL (63) und EULER (64) genannt werden, die mit Recht sagen, daß bisher kein Beweis erbracht ist, daß die bis jetzt in geringer Zahl bekannten Tumurviren endogener Natur sind, ebenso ist die Wahrscheinlichkeit gering, daß es sich um parasitäre, von außen eingeführte Agentien handelt.

Für SCHELLER handelte es sich nun darum, die "Viromyzeten" des Vitalblutes durch eine einfache Methode darzustellen. Er fand in den Erythrozyten auf Blutaussstrichen, die im Dunkelfeld betrachtet wurden, ganz analoge lichtbrechende Körner, kleine Kügelchen und größere, regelmäßige und unregelmäßige helle Partikel mit dunklem Innenraum, seltener größere Zystenformen. Im Serum auf Blutaussstrichen Körnchen, Glanzkerne, Ringe und Fäden. Nach dem Gesetz der Analogie bezeichnet SCHELLER (55) diese Formen als Mikrosomen und Mitochondrien und verbindet damit die Vorstellung von WARBURG (65), daß die Mitochondrien durch die Dysoxybiose geschädigt werden und dann als "Infektion mit körpereigenen Zellen" eine lokale Krebsgeschwulst und Metastasen hervorrufen, also beim Krebs das wirksame Agens bösartig gewandelte Mitochondrien sind (44, 45). Nach SCHELLER geht eine Dysoxybiose dem Krebswachstum voraus, es läßt sich also aus dem Vorhandensein von abnormen Mitochondrien innerhalb und bei schweren Fällen auch außerhalb der Erythrozyten bereits eine Krebsfrühd Diagnose stellen (45). Diese Formen sollen bei vielen Krankheiten, wie Herzleiden, Arthrosis deformans, multipler Sklerose usw. nicht vorkommen, dagegen massenhaft bei Krebs und sie sind nach SCHELLER für Krebs streng spezifisch. Er folgert (55), aus dem Auftreten von Mikrosomen und Mitochondrien könne man mit Sicherheit auf eine Vorstufe des Krebses schließen, wobei SCHELLER eine fokale Streuung, Dysoxybiose und Praecancerose unterscheidet. Das Erscheinen von unregelmäßig veränderten, defekt mutierten Mitochondrien zeige eine allgemeine Krebskrankheit an. Findet man bei anscheinend Gesunden solche Mitochondrien, so hat der Patient entweder avitale Zähne oder ein Frühstadium der Krebskrankheit. Danach wäre die Methode nach SCHELLER keine Spät-, sondern eine Frühd Diagnose. Neuerdings (1958) glaubt SCHELLER (41) bei dem Befund von großen, unregelmäßigen Mitochondrien jedoch nur noch einen Verdacht auf eine Krebsgeschwulst aussprechen zu können.

In Anlehnung an die Färbungen von SPENGLER, v. BREHMER und FONTI, die jedoch alle zu viele Kunstprodukte erzeugen sollen, begann SCHELLER eigene Versuche mit einer Höllesteinlösung. Eine andere Färbung mit zwei sogenannten Fadicit-Lösungen, die SCHELLER erst zur Diagnose

der Lues und zur Differenzierung der Leukozyten angegeben hatte, verwendete er dann auch zur Krebsdiagnose. Auf die Dauer erwies sich dieses Verfahren jedoch als ungeeignet, da sich auch bei vielen anderen Erkrankungen positive Ergebnisse zeigten.

Die Blutausstriche wurden 1 Minute mit Methylalkohol fixiert, anschließend 1 Minute mit einer polychromen Methylenblaulösung (Fadicit I) gefärbt, mit Wasser abgespült und eine differenzierende spezielle Tanninlösung (Fadicit II) aufgetropft. SCHELLER (40) erkannte aber bald selbst, daß möglicherweise der Gerbsäuregehalt der Tanninlösung auf die Erythrozyten einschrumpfend wirken muß, so daß er bald die Tanninlösung durch eine "besondere" Fuchsinlösung ersetzte, die er 15 bis 20 Sekunden auf den Blutausschich einwirken ließ.

Endgültig verwendet SCHELLER jetzt eine einfache Doppelfärbung mit einer blauen fixierenden und einer roten differenzierenden Lösung nach vorheriger Fixierung mit einer "Fixierlösung". Die drei Lösungen können durch die Firma Bonomedic, München 19, Waisenhausstr.60, bezogen werden. Die genaue Zusammensetzung der jetzt gebräuchlichen Lösungen hat SCHELLER bis heute nicht bekanntgegeben. Wie SCHELLER uns gegenüber in der Klinik erklärte, "wüßte er selbst nicht genau, was die einzelnen Lösungen enthielten. Ein ihm bekannter Pharmazeut habe sie zusammengestellt." SCHELLER (36, 41) verlangt zur Anfertigung und Färbung der Blutausstriche folgendes Vorgehen:

Es müssen dünne Objektträger bis zu 1,2 mm Dicke verwendet werden, die vorher zur Entfettung mindestens 24 Stunden in einem Äther-Alkohol (aa)-Gemisch gelegen haben. Vor der Abnahme des Blutropfens muß das Ohr läppchen oder die Fingerbeere mit einem Äthertupfer gereinigt werden. Man soll einen möglichst dünnen, gleichmäßigen Blutausschich herstellen, damit die Erythrozyten nebeneinander und nicht übereinander zu liegen kommen. Der luftgetrocknete Blutausschich wird gekennzeichnet und durch Aufgießen der farblosen Fixierlösung 1 Minute lang fixiert. Anschließend wird der Objektträger senkrecht zum Trocknen gestellt und man wartet, bis er von selbst getrocknet ist. Bei Eile gestattet SCHELLER (41) hier auch das Abtrocknen mit Filtrierpapier, was wir jedoch nie gemacht haben, um jede mechanische Einwirkung auf die Erythrozyten in diesem Stadium der Färbung zu ver-

meiden. Nun wird der Blutausschlag mit destilliertem Wasser angefeuchtet, nach kurzer Zeit läßt man das Wasser wieder ablaufen und tropft die blaue Farblösung (Scheller-Lösung I) auf, die nach 3 Sekunden wieder mit destilliertem Wasser abgespült wird, bis es klar abläuft. Die Nachfärbung erfolgt durch Auftropfen der roten Farblösung (Scheller-Lösung II) für 30 Sekunden. Anschließend wieder Abspülen mit destilliertem Wasser, bis es klar abläuft und zum Schluß Trocknen des Blutausschlags mit Filtrierpapier. Somit ist der Färbeprozess abgeschlossen und das Präparat kann sofort im Dunkelfeldmikroskop untersucht werden.

SHELLER verlangt ausdrücklich die Beobachtung im Dunkelfeld, da es sich um submikroskopische Gebilde handeln soll mit einer Größe von $\frac{1}{10}$ bis 1 μ . SELLER betont, daß ein möglichst gleichmäßig dünner Blutausschlag hergestellt wird, da zu starkes Ausstreichen an den Randteilen des Objektträgers gefärbte Kunstprodukte in den Erythrozyten entstehen lassen, desgleichen können sich durch verunreinigte Gläser zwischen den Erythrozyten Kunstprodukte bilden. Auf eine mögliche Fehlerquelle weist SELLER hin, daß nämlich Krebsblut keinen Befall zeigt, wenn der Blutausschlag über 3 bis 5 Tage im gemäßigten, oder über 3 bis 5 Stunden im subtropischen Klima unfixiert liegen bleibt, gleichfalls sollen zu langes Färben und Fixieren die Färbbarkeit der Körperchen aufheben. Bei großer Trockenheit und Wärme empfiehlt SELLER die Präparate vor der Färbung 24 Stunden im Kühlschrank aufzubewahren. Hat dagegen eine Röntgen- oder Radiumbehandlung oder eine spezifische Krebsbehandlung eingesetzt, so sei das Blut von allen Formen gereinigt.

SHELLER (36) selbst schreibt, "daß seine beschriebene Methode bei unbehandelten oder noch nicht erkannten Krebskranken immer stimmt", was also bedeuten würde, die Methode nach SELLER zeigt in 100% der Fälle einen Krebs an und zwar bereits im Frühstadium. Zu dieser Feststellung steht die Veröffentlichung SELLERS (67) im Widerspruch, in der er über 743 protokollierte Blutausschläge berichtet, wobei unter den Routineuntersuchungen viele Verdachtsfälle auf Krebs und histologisch nachgewiesene Krebsfälle waren. Von den untersuchten 743 Fällen waren 500 frei von Einschlüssen, also 67%, im ganzen schwer befallen 140, also 18%. Von diesen waren 46 hi-

stologisch bestätigt, also etwa ein Drittel der Fälle. Fraglich waren 55 (7%), krebbsverdächtig 48 Fälle, also 6,4%. Aus diesen Untersuchungen, die SCHELLER selbst im Jahre 1956 durchführte und veröffentlichte, zeigten 140 Präparate schweren "Befall" im Sinne von SCHELLER, jedoch ließen sich - wie SCHELLER selbst schreibt - nur 46 histologisch bestätigen, was 32,2 % entspricht. Also selbst in Fällen, in denen bereits ein feststellbarer Tumor aufgetreten ist, zeigt der Scheller-Test nur eine Sicherheit von 32,2 %.

HERRMANN (68) schreibt in einem Artikel: "Die praktische Anwendung der Dunkelfeldfärbung des Blutbildes nach Scheller", daß der Nachweis der Partikel im Blut zur gründlichen Untersuchung der erkrankten Person auf ein Malignom verpflichte. HERRMANN hält den Test nach SCHELLER für eine wertvolle Ergänzung bzw. Kontrolle der Therapie. Seine Erfahrung stützt sich auf Untersuchungen an 190 Patienten, deren Blutaussstriche er nach der Angabe von SCHELLER färbte und beurteilte, und er hat in der Diagnostik der "Toxaemie" keinen Versager gesehen. Unter dem Begriff "Toxaemie" versteht HERRMANN (69) das Kreisen vermehrten Cholesterins im Blut.

Unerfindlich bleibt es, was die "Toxaemie" mit den Veränderungen in den Erythrozyten im Sinne SCHELLERs zu tun hat und in welchem Zusammenhang die Nachprüfung des Scheller-Testes durch HERRMANN gesehen werden soll.

SAUER und RHINOW (14) und IRLE (15) untersuchten 342 nach SCHELLER gefärbte Blutaussstriche von 51 Krebskranken, 90 Gesunden und 30 nicht an Krebs erkrankten Patienten. Sie fanden bei Krebskranken nur in 37,2% der Fälle einen nach SCHELLER positiven Blutbefund, während bei Gesunden in 29,0% ein Krebs diagnostiziert werden mußte. Sie kamen zusätzlich zu dem Ergebnis, daß in 32,3% der Fälle zwei von dem gleichen Patienten angefertigte Blutaussstriche ein genau entgegengesetztes Ergebnis zeigten. SAUER und RHINOW halten die Methode nach SCHELLER deshalb für eine routinemäßige Anwendung in der Praxis für nicht geeignet, während IRLE die "Mikrosomen" und Mitochondrien für Kunstprodukte hält. ARNDT (17) untersuchte an 33 Krebskranken und 64 tumorfreien Patienten die SCHELLER-Methode. Er fand gleichfalls bei sicher Krebskranken in

12% einen negativen Befund. Er weist zwar darauf hin, daß die negativen Ergebnisse unter Umständen durch eine monatelang zurückliegende Röntgenbestrahlung bedingt sein könnten jedoch betont ARNDT, daß unter den als positiv zu bezeichnenden Befunden mehrere mitten in einer Strahlenbehandlung waren. Unter den 64 tumorfreien Patienten fand ARNDT nur in 45% ein negatives Testergebnis, also, daß es nicht so ist, wie SCHELLER behauptet, daß ein Blutbefund mit anormalen Mitochondrien für Krebs spezifisch ist. Die Nachprüfung der Scheller-Methode durch TRIEBEL (10) ergab ähnliche Resultate, er fand sogar unter 50 gesunden Personen in 87% einen Ca-positiven Befund. TRIEBEL, der neben der SCHELLER-Methode noch weitere 30 angebliche Tests zur Krebsdiagnose nachprüfte, kommt zu dem abschließenden Ergebnis, daß sich mit all den bisher bekannten Methoden eine Verdachtsdiagnose auf bösartige Geschwulstbildung nicht durchführen läßt.

Die Aufklärung der Natur der sogenannten Mikrosomen und Mitochondrien in den Erythrozyten versuchte NIEPER (70). Seit MICHAELIS (71) ist bekannt, daß unter den basischen Vitalfarbstoffen Janusgrün hauptsächlich zur Vitalfärbung der Mitochondrien verwendet wird. NIEPER färbte daher die Einschußkörperchen intravital und konnte feststellen, daß sich die Körperchen einwandfrei mit Janusgrün färben lassen, wenn sie einen Durchmesser von etwa 0,5 μ überschreiten. Unbewiesen bleibt jedoch, ob sich bei den Untersuchungen von NIEPER tatsächlich die "Mitochondrien" im Sinne SCHELLERs anfärbten, da NIEPER bei seinen Versuchen im Vitalblut zwar Einschußkörperchen angefärbt sah, jedoch leitet er die Folgerung, daß es sich bei den angefärbten Einschußkörperchen um Mitochondrien handelt, davon ab, daß er in mehreren Kontrollblutaussstrichen von demselben Patienten genau wußte, in welchem Prozentsatz "Mikrosomen" und "Mitochondrien" in den Erythrozyten zu sehen waren. Diese Folgerung ist aber ungerechtfertigt, da erwiesenermaßen bei der Behandlung der Erythrozyten nach SCHELLER auf dem Objektträger zu viele Kunstprodukte entstehen können. NIEPER gibt an, Diazingrün (= Janusgrün) der Firma Merck, Darmstadt, verwendet zu haben. ROMEIS (72) weist jedoch ausdrücklich darauf hin, daß ausschlaggebend für die Färbbarkeit der Mitochondrien der richtige Farbstoff ist und er empfiehlt Diazine Green der Na-

tional Anilin und Chemical Co, New York, da das mitochondrienfärbende Vermögen auf dem Vorhandensein von 2 (C_2H_5) Gruppen beruht. Im übrigen sagt ROMEIS, einwandfrei können nur elektronenoptische Untersuchungen den Beweis erbringen, ob es sich um Mitochondrien handelt oder nicht.

Auch SCHWIND (73) warnt vor einer Überschätzung der Janusgrünfärbbarkeit für den Nachweis von Mitochondrien. GRAFFI (74) verglich im Dunkelfeld die Vitalfärbungen mit Janusgrün und Neutralrot an der gleichen Zellsorte und mit der Mitochondrienfärbung nach REGAND, ALTMANN und KULL. Alle Untersuchungen ergaben übereinstimmend, daß es sich bei den Zytoplasmagranula um die Altmannschen Bioplasten handelt, von denen die größeren Formen auch Mitochondrien und die kleinsten Formen Mikrosomen genannt werden. ZIMMERMANN und HOLL (24) weisen darauf hin, daß gelöste Kolloide bei längerer Lagerung stäbchenförmig als Gel ausfallen können, so daß man bei der Beurteilung der Formen sehr vorsichtig sein muß.

Will man voraussetzen, daß es sich bei den Gebilden um Mikrosomen und Mitochondrien handelt, so ist doch zu beachten, daß größere, submikroskopische, kugelige Partikel als elementare Bausteine der im Grundplasma nachweisbaren Strukturen betrachtet werden müssen. Da aber die Kügelchen durch eine große Aggregationstendenz gekennzeichnet sind, so vermögen sie zu den verschiedensten Gebilden höherer Ordnungsstufen zusammenzutreten, so daß es durchaus erklärlich ist, daß mal "Mikrosomen" und mal "Mitochondrien" erscheinen, also ohne Gesetzmäßigkeit und ohne daß sich daraus etwas Kennzeichnendes ableiten ließe. Nach ROMEIS (72) ist die Form der Mitochondrien von den osmotischen Verhältnissen des umgebenden Mediums abhängig. Bei Isotonie überwiegen schlanke, bei Hypertonie eckige Schollen, bei Hypotonie tritt Quellung und tropfige Umwandlung auf, so daß Vakuolenbildung im Zellplasma vorgetäuscht wird.

ALTMANN (75) weist auf eine interessante Beobachtung hin, daß bei Überschreiten der Bindungsfähigkeit der Strukturen des Grundplasmas zunächst diffus verteilte Stoffe an umschriebener Stelle angesammelt werden. So entstehen intrazelluläre Fetttropfen und wässrige Vakuolen,

in denen manche "Vitalfarben" deponiert werden. Diese Befunde können den sogenannten Bläschen und Zysten - nach SCHELLER Mikrosomen und Mitochondrien - entsprechen, aus deren Vorhandensein SCHELLER eine allgemeine Krebskrankheit diagnostiziert.

SCHELLER verlangt für die Beobachtung der Einschlüsse innerhalb und außerhalb der Erythrozyten ausdrücklich die Dunkelfelduntersuchung, da es sich um submikroskopische Gebilde handeln soll. Aus der Tatsache, daß die Formen nur im indirekten Licht aufleuchten, schließt SCHELLER auf virusähnliche Pilzformen und baut darauf seine Theorie zur Krebsentstehung auf.

Bekanntermaßen besteht das Prinzip der Dunkelfeldmikroskopie darin, daß an korpuskulären Elementen auf dem Objektträger schräg einfallende Strahlen teils reflektiert, teils abgelenkt und dadurch so von ihrer Richtung abgelenkt werden, daß ein Eindringen in das Objektiv ermöglicht wird. Der Beobachter sieht auf tief dunklem Untergrund hellaufleuchtende Strukturen, die umso leuchtender hervortreten, je lichtstärker die auftreffenden Randstrahlen sind. Diese Beugung tritt bei Teilchen kolloidaler Größe auf und heißt das Tyndall-Phänomen. Weiter ist zu beachten, daß sehr kleine punktförmige Körperchen nicht als Punkte abgebildet werden, sondern ihr Schattenbild und das ist vergrößert. Es scheint daher auch nur eine Frage des Auflösungsvermögens des Mikroskopes zu sein, ob man "Mikrosomen", "Mitochondrien" oder sogenannte Zysten sieht, und sehr wahrscheinlich kein morphologischer Größenunterschied, wie SCHELLER angibt.

Wie problematisch die Dunkelfelduntersuchung an Erythrozyten ist, zeigen die Untersuchungen von HAENEL und RIVA (76). Sie konnten nachweisen, daß die supravitalfärbbare Substantia granula-filamentosa sich im fixierten Präparat bei Anwendung des Dunkelfeldes als basophile Punktierung manifestiert, also beide Zellarten im Dunkelfeld identisch sind. Ferner konnten sie feststellen, daß die im Hellfeld zur Darstellung kommende Polychromasie im Dunkelfeld sich als eine sehr feine und dichte basophile Punktierung erweist. Ein Beispiel führen HAENEL und RIVA an, das eindrucksvoll die Diskrepanz zwischen Hellfeld und Dunkelfeld aufzeigt. Ein Patient nach Bleivergiftung zeigte im Hellfeld 26% Retikulozyten und 5,3% basophil Punktierter,

während im Dunkelfeld 30‰, sowohl für die Retikulozyten wie für die basophil Punktierten gesehen wurde, also im Dunkelfeld kein zahlenmäßiger Unterschied mehr bestand. SCHULTEN (77) erschien der Zellkern im Hellfeld im wesentlichen strukturlos, während er im Dunkelfeld zartfleckige oder retikuläre Strukturen sah.

Im Hellfeld werden die Gebilde direkt gesehen, dagegen wird im Dunkelfeld nur das von ihnen reflektierte Licht sichtbar. Ein zu dickes und dichtes Präparat enthält zuviel lichtbeugende Teilchen, was die Kontrastwirkung sehr mindern kann. Es läßt sich also bei Dunkelfeldbetrachtung nicht mit Sicherheit die Farbe und Form der Gebilde bestimmen, denn die rot angefärbten Erythrozyten wirken auf das weiße Licht der Mikroskopierlampe wie ein Rotfilter, so daß auch alle Strukturen über oder unter den Erythrozyten rot aufleuchten. Dies kann also leicht dazu verleiten, etwaige Verschmutzungen, Kratzer im Objektträger oder Membranschrumpfen dem Erythrozytenstroma zuzuordnen, so daß es durchaus möglich erscheint, daß sich die Gebilde darstellen, die SCHELLER für die Krebsdiagnose als spezifisch angibt. Es ist somit immer zu beachten, daß die Betrachtung gefärbter Präparate im Dunkelfeld ein gefährliches Verfahren ist, da es dabei oft unmöglich ist, beispielsweise Bakterien von Kunstprodukten zu unterscheiden, denn alle feinsten Partikelchen, Stäubchen und allerlei Unebenheiten des Präparates sowie Farbstoffniederschläge leuchten auf.

Der Färbevorgang bietet auch viele Möglichkeiten der Verwechslung mit den typischen Formen, die nach SCHELLER für Krebs charakteristisch sein sollen. Zwar bezeichnet SCHELLER die Lösung zum Fixieren des Blutausriches nur als "Fixierlösung" und er hat bis heute die genaue Zusammensetzung nicht bekannt gegeben, doch dürfte es sich im Anschluß an eine frühere Veröffentlichung (40) um Methylalkohol handeln. Daß einer Fixierlösung beim Färbevorgang eine entscheidende Bedeutung zukommt, dürfte außer Zweifel sein, worauf ROMEIS mit Recht hinweist. ROMEIS (72) betont, daß der Vorgang der Fixierung gewöhnlich mit einer Volumveränderung verknüpft ist, wobei es meist zu einer Schrumpfung, in anderen Fällen zu einer Quellung kommt. Außerdem ist der pH -Wert der Fixierungsflüssigkeit von maßgebendem Einfluß, denn es hat sich gezeigt, daß speziell "saure Fixationsbilder"

Mitochondrien schlecht erhalten, sondern nur "alkalische". Es muß also der p_H -Wert der Fixierungsflüssigkeit genau eingestellt sein, um tatsächlich Mitochondrien darstellen zu können. Daß die Fixierung der Erythrozyten andere Formen entstehen lassen kann, als unfixierte Vergleichspräparate zeigten, ergaben die Versuche von HAE-NEL und RIVA (76). Sie beobachteten bei Einwirkung von basischen Farbstoffen auf die unfixierte Zelle eine Denaturierung der Nucleoproteide, wodurch die Struktur der Substantia reticulofilamentosa entsteht. Fixiert man vor der Färbung mit Alkohol, so werden die Nucleoproteide dehydratisiert, was die Bildung einer anderen Struktur (basophile Punktierung und Polychromasie) zur Folge hat.

Zur eigentlichen Färbung gibt SCHELLER (41) eine blaue fixierende und eine rote differenzierende Lösung an. Es handelt sich dadurch um eine Mehrfachfärbung, ähnlich der Hämalaun-Eosin-Färbung. Bei dieser wird zunächst alles, auch die Kerne, durch Eosin gefärbt. Die Rotfärbung der Kerne wird aber im fertigen Präparat durch Hämalaun überdeckt. Bei der Färbung nach SCHELLER dürfte es analog sein, daß die rotaufleuchtenden Gebilde die primäre Blaufärbung überdecken.

Da die blaue SCHELLER-Farblösung eine große Oberflächenspannung besitzt, verteilt sie sich nicht gleichmäßig über den ganzen Ausstrich. Deshalb wurde vor Auftropfen der blauen Farblösung der Blutausstrich mit destilliertem Wasser angefeuchtet. Bei den Farblösungen handelt es sich nach Angaben von SCHELLER um wässrige Lösungen, so daß sich nun die blaue Farblösung gut verteilte. Es zeigte sich bei unseren Untersuchungen, daß es notwendig ist, das destillierte Wasser vor Aufgießen der blauen Farblösung nicht zu kurz einwirken zu lassen, da sich sonst die Farblösung nicht gleichmäßig auf das Ausstrichpräparat verteilt. Als am günstigsten erwies sich uns die Zeit von etwa 1 Minute. Wir konnten beobachten, daß die Farblösungen das trotz Ablauflassen noch vorhandene Wasser vor sich herschieben, so daß es zweifelhaft erscheint, ob speziell die blaue Farblösung überall in der gleichen Konzentration einwirkt, da sie nach 3 Sekunden bereits wieder abgespült werden soll. Das gleiche gilt für die rote Farblösung, nur dürfte bei einer Einwirkung von 30 Sekunden eine genügende Verteilung erreicht werden.

Eine umfassende Untersuchung zu all den Problemen der Dunkelfeldbetrachtung und des Färbevorganges veröffentlichte PIEKARSKI (78, 79). Es muß danach bei jeder Betrachtung im Dunkelfeld damit gerechnet werden, daß mikroskopisch erfaßbare, nichtflüchtige Rückstände von Methanol und Äthanol auf dem Objektträger in mehr oder weniger großer Menge zurückbleiben, die dann infolge der Diffraktion im Dunkelfeld erkennbar werden. Also Rückstände von Mitteln, die auch von SCHELLER zur Reinigung der Objektträger empfohlen werden. Nach dem Ausstreichen des Blutes auf den gereinigten Objektträger folgt die Fixierung. Entgegen der allgemeinen Auffassung, daß die Fixierungsmittel praktisch rückstandslos verdunsten, konnte PIEKARSKI zeigen, daß die nichtflüchtigen Verunreinigungen sich auf den Blutausstrich legen, das heißt auf und zwischen die Blutzellen, so daß die von SCHELLER beschriebenen Bilder entstehen. Zum zweiten werden durch die Fixierung mit Methanol die methanollöslichen Anteile aus Serum und den Erythrozyten extrahiert. Im Dunkelfeld erscheinen diese Niederschläge je nach Dichte entweder in Gestalt von Granula oder Kugeln, größere Elemente auch als winzige Ringe. Legen sich diese Elemente auf die Erythrozyten, dann entstehen die Bilder, die zum Teil ganz den von SCHELLER beschriebenen und als Mitochondrien bezeichneten Strukturen gleichen. PIEKARSKI (79) kommt zu der Feststellung, "die durch die Methanolniederschläge entstehenden Bilder sind morphologisch und färberisch mit den "Mikrosomen" und "Mitochondrien" nach SCHELLER identisch. Es besteht meines Erachtens keine Möglichkeit, diese Artefakte mikroskopisch von den angeblichen organismischen Strukturen zu trennen."

Trotz vieler kritischer Anmerkungen, wäre es natürlich für die Methode nach SCHELLER einerlei, ob es sich bei den Formen in den Erythrozyten um Mitochondrien oder Kunstprodukte handelt, wenn die Veränderungen nur regelmäßig in den roten Blutkörperchen bei Krebskranken zu sehen wären. Man könnte dann aus ihrem Vorhandensein sicher auch eine Diagnose ableiten. Da man jede Gelegenheit wahrnehmen muß, die eine Krebsfrühdiagnose ermöglichen soll, und die Methode nach SCHELLER durch ihre einfache Durchführung als eine Methode erschien, die auch für den praktischen Arzt leicht und ohne große Aufwendung durchführbar ist, hielten wir eine Nach-

prüfung für notwendig. SCHELLER (42) schreibt selbst, "eine weitere Nachprüfung durch die Klinik wäre wünschenswert, um die Tatsache endgültig unter Beweis zu stellen, daß bei Krebs besondere Formen zu finden sind."

Nach Einarbeitung in die Technik der Färbung und Beurteilung an Hand von etwa 50 Blutaussstrichen wurde mit der Hauptuntersuchung begonnen. Es wurden Präparate von insgesamt 318 Patienten untersucht. Um dieser Nachprüfung einen möglichst großen Wert zu verleihen, hielten wir uns mit peinlichster Genauigkeit an die Angaben SCHELLERS.

Als erste Fehlerquelle kommen Fehldiagnosen von den Patienten in Frage, von denen die Blutaussstriche abgenommen wurden. Aus diesem Grunde verwendeten wir Blutaussstiche von Patienten, bei denen klinisch ein maligner Tumor diagnostiziert worden war, nur dann, wenn das Carcinom histologisch bestätigt worden war oder durch eine Probelaparatomie oder Thoracotomie gesichert werden konnte. Etwa nur röntgenologisch nachgewiesene Tumoren schieden aus. Da SCHELLER behauptet, daß Radium- und Röntgenbehandlung, desgleichen Operation und die Medikation von Cytostatika das Blut weitgehend zu beeinflussen und zu reinigen vermögen, wurden alle irgendwie vorbehandelte Patienten von den Untersuchungen von vornherein ausgeschlossen.

Zum Vergleich untersuchten wir Blutaussstriche von gesunden Personen. Die Blutaussstriche stammen alle von Studenten und Studentinnen im Alter zwischen 18 und 25 Jahren. Da alle an der Universität München immatrikulierten Studenten regelmäßig im 1., 5. und 9. Studiensemester amtsärztlich untersucht werden, und sich dabei bei allen Untersuchungen keinerlei Anhaltspunkt für einen malignen Tumor ergab, darf man mit größter Wahrscheinlichkeit annehmen, daß alle keine maligne Geschwulst hatten.

Da SCHELLER die "Viromyzeten" im Blut als streng spezifisch für Krebskranke und karzinöse Vorstufen angibt, und sie angeblich bei keiner anderen Krankheit gesehen werden, untersuchten wir auch Blutaussstriche von 57 Patienten medizinischer Stationen, die sicher nicht krebskrank waren. Dem Einwand, es könnte bei diesen Patienten neben

der augenblicklich im Vordergrund stehenden Krankheit doch ein Krebs bestanden haben, muß entgegnet werden, daß sämtliche Patienten, deren Blutaussstriche in dieser Reihe untersucht wurden, von der Medizinischen Universitätsklinik München klinisch vollkommen durchuntersucht worden waren, und sich bei keinem Patienten ein Anhalt für einen malignen Tumor ergeben hatte. Fälle, bei denen die klinische Diagnose irgendwie fraglich erschien, wurden für diese Untersuchungen nicht verwertet.

Weitere Fehler können bei der Färbung der Präparate und der Beurteilung unter dem Mikroskop gemacht werden. Damit wir uns nicht allein auf die den Farblösungen beiliegende Gebrauchsanweisung verlassen mußten, erklärte sich SCHELLER freundlicherweise bereit, uns im Labor der Klinik wiederholt die Färbung zu zeigen und selbst vorzumachen, desgleichen machte uns SCHELLER mit der Beurteilung der gefärbten Präparate im Dunkelfeld vertraut. Zusätzlich hatte Verfasser Gelegenheit, gemeinsam mit SCHELLER Blutaussstriche von uns beiden unbekannten Patienten zu färben und zu beurteilen, und es ergab sich, daß die Beurteilung des Verfassers mit der von SCHELLER übereinstimmte. Es entfällt also der Einwand, Verfasser hätte die Blutaussstriche nicht richtig behandelt und gefärbt und sei mit der Beurteilung der Präparate nicht genügend vertraut gewesen.

Die Präparate wurden immer nur vom Verfasser selbst gefärbt und beurteilt, so daß ein gleichmäßiges Vorgehen bei allen Blutaussstrichen gewährleistet war. Es versteht sich von selbst, daß nur entfettete und mit Äther-Alkohol gereinigte Objektträger verwendet wurden, um die Fehlerquelle auszuschalten, die SCHELLER (41) angibt, daß durch verunreinigte Gläser sich zwischen den Erythrozyten Kunstprodukte bilden. Das Ausstreichen des Blutes auf den Objektträger wurde ohne großen Druck vorgenommen, da durch zu starkes Ausstreichen an den Randteilen des Objektträgers in den Erythrozyten gefärbte Kunstprodukte entstehen sollen. Auf eine überall möglichst gleichmäßig dünne Verteilung des Blutes auf dem Objektträger wurde besonderer Wert gelegt, da zu dicke Ausstriche und eventuelle Überlagerungen von Erythrozyten nach SCHELLER (41) die Färbbarkeit der Körperchen aufheben. Die Blutaussstrichpräparate wurden noch am Tage der Herstellung fixiert und gefärbt. Ein sofortiges Fixieren und Färben nach der Her-

stellung der Blutaussstriche erwies sich als nicht vorteilhaft, denn wir konnten beobachten, daß baldiges Einwirken des Färbvorganges oftmals größere Bezirke der Erythrozyten vom Objektträger wegspülte. Zwischen Anfertigung der Blutaussstriche und ihrer Färbung bewahrten wir die Präparate in einem gemäßigten Klima auf, um der Austrocknung der Partikel durch eventuell zu große Trockenheit und Wärme vorzubeugen. Zur Färbung verwendeten wir nur die Originallösungen der Firma "Bonomedic", München. Das Anfeuchten des Ausstrichpräparates und das Abspülen der Farblösungen wurde nur mit destilliertem Wasser vorgenommen, nicht etwa mit Leitungswasser. Die Fixier- und Färbezeiten wurden auf die Sekunde genau eingehalten. Zur Beobachtung stand ein Mikroskop der Firma Leitz, Wetzlar, zur Verfügung, mit dem der Blutaussstrich sowohl im Dunkelfeld wie auch im Hellfeld zu beurteilen war. Bei der Einstellung des Dunkelfeldes hielten wir uns streng an die Anleitung der Firma Leitz. Insbesondere wurde auf eine einwandfreie Einstellung des Dunkelfeldes durch die genaue Zentrierung der Lichtquelle geachtet.

Bei der Beobachtung der nach SCHELLER gefärbten Präparate im Dunkelfeldmikroskop erscheint ein außerordentlich farbenprächtiges Bild. In der Zeitschrift "Photographie und Forschung" veröffentlichte SCHELLER (55) mehrere derartige Bilder, wie sie sich dem Beobachter im Dunkelfeld zeigen. Es kann bestätigt werden, daß auch wir die gleichen Bilder sahen. Die Erythrozyten stellen sich im Dunkelfeld als helle Ringe auf schwarzem Untergrund dar. Das Licht wird nur an den Rändern der Erythrozyten gebrochen, ihr Inneres erscheint deswegen optisch leer und läßt sich farblich von dem schwarzen Untergrund des Dunkelfeldes nicht unterscheiden. Die Färbung nach SCHELLER läßt die Ränder der Erythrozyten in gelber bis orangener Farbe erscheinen. An anderen Formen imponieren hauptsächlich rot bis blaßrote, teils ins Violett gehende Gebilde, die in den roten Blutkörperchen liegen. Dies sind die Mikrosomen und Mitochondrien, die SCHELLER als für Krebs spezifisch bezeichnet. Er unterscheidet Mikrosomen, Mitochondrien und anormale Mitochondrien. Auch wir haben uns bei diesen Untersuchungen an diese von SCHELLER angegebene Dreiteilung gehalten und wir können bestätigen, daß sich morphologisch diese drei Formen unterscheiden ließen. Die von SCHELLER als Mikrosomen be-

zeichneten Formen sind kleine, runde, punktförmige Körnchen. Die "Mitochondrien" unterscheiden sich dadurch von den "Mikrosomen", daß sie etwa doppelt bis dreifach so groß sind wie die Mikrosomen und in der Mitte fleckförmig dunkel erscheinen. Sie machen dadurch den Eindruck von kleinen roten Bläschen. Die "anormalen Mitochondrien" sind meistens etwas größer wie die normalen Mitochondrien, erscheinen gleichfalls wie rote Kügelchen mit einem schwarzen Fleck in der Mitte, nur daß sie nicht rund sind, sondern ihr Rand unregelmäßig erscheint. Man erkennt Bilder, die man mit Schläuchen oder Zysten vergleichen könnte. SCHELLER erklärt sich die Entstehung der anormalen Mitochondrien derart, daß aus den normalen Mitochondrien, die ja eine kreisrunde Form zeigen, durch die zunehmende Dysoxybiose des Blutes ihre Kreisform verlieren, der Kreis sozusagen aufgesprengt wird und je nach der Aufspaltung entstehen die verschiedenen Formen der anormalen Mitochondrien. Erscheinen Mikrosomen- und Mitochondrien-ähnliche Gebilde auch außerhalb der Erythrozyten, so sind sie im allgemeinen nicht angefärbt, strahlen also als weiße Punkte auf, teilweise scheinen sie jedoch blaßrot gefärbt, so daß sich zwischen intra- und extraerythrozytären Formen im Dunkelfeldmikroskop kein Unterschied erkennen läßt. Die Formen zwischen den Erythrozyten, also im Plasma bzw. Serum, sprechen nach SCHELLER für eine fokale Streuung.

Für die Beurteilung der Blutausstrichpräparate gibt SCHELLER (41) folgendes Schema an:

Glanzkerne im Serum	= fokale Streuung
viele Mikrosomen und wenige kleine Mitochondrien	= Dysoxybiose geringe mittlere
weniger Mikrosomen und mehr kleine Mitochondrien	= Praecancerose leichte schwere
viele kleine und wenige große Mitochondrien	= allg. Krebskrankheit (Cancerose)
mehr große unregelmäßige Mitochondrien neben normalen	= Verdacht auf Krebs
Mitochondriengeflecht um Erythrozyten	= Verdacht auf Metastasierung.

Während wir unsere Untersuchungen als sogenannte Blindversuche durchführten, das heißt, ohne daß der Untersucher bei den einzelnen Präparaten wußte, von welchem Patienten der jeweilige Blutaussstrich war, verlangt SCHELLER (41) seit kurzem "zur Vermeidung von Fehldiagnosen stichwortartige Angabe von Anamnese und klinischer Diagnose, da es sich nicht um einen ausschließlichen, sondern zusätzlichen Test handelt." Wir kennzeichneten die einzelnen Ausstriche nur mit fortlaufenden Zahlen, um jede Voreingenommenheit gegenüber der Beurteilung auszuschalten. Eine Nachprüfung des SCHELLER-Testes kann nur dann von Bedeutung sein, wenn sich die Beurteilung allein auf das Erscheinungsbild des gefärbten Blutaussstriches bezieht, wie SCHELLER selbst auch bisher immer angegeben hatte. SCHELLER weist jedoch von sich aus bereits auf die Problematik der Beurteilung hin und er kommt zu dem Ergebnis, "vom Nichtkrebs zum Krebs gibt es fließende Übergänge, so daß Beurteilung im Einzelfall mitunter schwierig wird, zumal der Gesunde schon einzelne Krebszellen haben kann." Ob sich der Begriff "Krebszellen" auf tatsächlich verstreute Zellen einer lokalen Geschwulst bezieht, was nach neueren amerikanischen Untersuchungen als erwiesen gelten soll (MOORE/USA), oder auf die Veränderungen in den Erythrozyten, ist in der Arbeit SCHELLERs (41) nicht gesagt. Sollte SCHELLER tatsächlich verstreute Krebszellen meinen, was der Ausdruck "Krebszellen" bedeutet, so wäre damit gesagt, daß man eine Spätdiagnose erkennt und keine Frühdiagnose.

Neben der Beurteilung der Formen muß die Verteilung der Gebilde im Blutaussstrich berücksichtigt werden. SCHELLER (41) gibt dazu folgende Einteilung:

Mikrosomen, Mitochondrien und anormale Mitochondrien

in 1 - 2 Gesichtsfeldern	= Herde
mehrere Gesichtsfelder	= Inseln
viele Gesichtsfelder	= Teile
alle Gesichtsfelder	= Gesamtbild

Es ist also notwendig, jeden Blutaussstrich ganz durchzumustern, denn selbst wenn anormale Mitochondrien - die ja nach SCHELLER allein

für Krebs streng spezifisch sind - nur in mehreren Gesichtsfeldern auftreten, also inselartig verteilt sind, muß ein Verdacht auf Krebs ausgesprochen werden.

Weiterhin läßt sich nach SCHELLER (36) aus der Verteilung der Formen sogar eine Prognose stellen. Bei herd- und inselartigem "Befall" der Erythrozyten soll die Prognose weit günstiger sein als bei allgemeinem Befall. Es war also selbstverständlich, daß wir bei der Beurteilung eines jeden Blutausriches jeweils den ganzen Ausstrich nach den Formen im Sinne von SCHELLER absuchten. Die Beurteilung selbst erfolgt dadurch, daß der "Befall" der Erythrozyten und des Serums pro Gesichtsfeld in Prozenten abgeschätzt wird. Findet man beispielsweise nur in 5 Gesichtsfeldern jeweils nur etwa 5 bis 10 unregelmäßige und große Mitochondrien, so würde man sich in das Befundschema notieren, 15% unregelmäßige Mitochondrien, inselartig verteilt. Daß die Abschätzung in Prozenten natürlich individuell etwas variieren kann, versteht sich von selbst.

Nach kurzer Einarbeitung in diese Beurteilungsmethode ist es jedoch ein leichtes, daß man sich ein bestimmtes Verhältnis der vorhandenen Formen immer in den gleichen Prozentzahlen angibt. Diese Beurteilungsart kann aber etwaige Diskrepanzen erklären, wenn zwei voneinander unabhängige Untersucher den gleichen Blutausrich beurteilen wollen. Bei diesen Untersuchungen wurde jedoch die Beurteilung sämtlicher Präparate immer vom Verfasser selbst vorgenommen und immer dieselbe prozentuale Aufgliederung zugrunde gelegt.

SCHELLER hat zur Beurteilung der Präparate ein sehr übersichtliches Schema entwickelt, in das man sich die eigenen Beobachtungen eintragen kann, so daß sich anschließend die Diagnose leicht ableiten läßt. Das Befundsschema sei im folgenden wiedergegeben:

Nr. Name:

Überweis. Arzt
 Haematologische Frühdiagnostik
 auf Krebs und Vorstufen.

Datum:

Blutausstriche (fixiert, blau-rot gefärbt):

1. Befunde:	Mikrosome	Mitochondrien normale (○)	im DUNKELFELD Mitochondrien anomale (☉)
Gesamt %			
Teile %			
Inseln % (mehrere Gesichtsfelder)			
Herde % (1-2 Gesichtsfelder)			
Randständige Ery.			
Serum %			

2. Diagnose: o.B.

Blutkörperchenzahl: Anaemie-Leukopenie-Leukocytose-Leukaemie

Plasma: Fokale Streuung (○) - Neurose (☉) - Dyskrasie (☼)

Erythrocyteninhalt: Mikros. = Dysoxybiose-Krebsgefährdung.

Normale Mitochondrien = Praecancerose.

Anomale Mitochondrien = Krebsverdacht - Krebsgeschwulst.

Mitochondrien-Geflecht um Ery = Krebsmetastasierung.

Kontrolle: gebessert - fast unverändert - verschlechtert.

3. Prognose: gut - unsicher - zweifelhaft - schlecht.

Ca
 (+)
 +
 ++

Dez. 1957

Dr. Dr. E. F. Scheller, München
 Abteilung für Blutuntersuchungen
 im Rudolf Virchow-Krebsinstitut

Wir bezeichneten ein Blutausstrichpräparat als negativ, wenn sich sowohl in den Erythrozyten als auch im Serum keinerlei Formen fanden. Als gleichfalls negativ wurde ein Blutausstrich dann beurteilt, wenn nur sogenannte "Glanzkerne im Serum" zu sehen waren, dagegen die Erythrozyten keinerlei "Befall" zeigten. Dieser Befund entspricht nach Angaben von SCHELLER (36) einer "fokalen Streuung" und hat seinen Ursprung häufig in avitalen Zellen und Granulomen, hat also für sich allein auftretend keine Beziehung zu einer malignen Entartung. Als fraglich ordneten wir jene Blutbefunde ein, die nach dem Beurteilungsschema von SCHELLER als Dysoxybiose, Präcancerose und Cancerose angesehen werden müssen. Als Ca-positiv wurden die Blutausstriche festgehalten, die unregelmäßig veränderte Mitochondrien-ähnliche Gebilde zeigten, denn nur

sie sind nach SCHELLER (41) als spezifisch für Krebs anzusehen. Diese Einteilung erklärt in der Statistik den hohen Prozentsatz der Fälle, die wir als "Fraglich" beurteilen mußten. Da SCHELLER (26) aber schreibt, daß "zwischen Krebs und Nichtkrebs alle Übergänge möglich sind und es abwegig ist, jeden Befall summarisch ohne Unterscheidung als Krebsverdacht anzusprechen", hielten wir diese Einteilung für durchaus gerechtfertigt.

In der Hauptserie untersuchten wir nach SCHELLER gefärbte Blutaussstriche von insgesamt 271 Personen, darunter 180 Krebskranken, 57 sonstigen Kranken und 34 Gesunden. Die Untersuchungen hatten folgendes Ergebnis:

	Zahl insgesamt	negativ	fraglich	positiv
Krebskranke	180	47 (26,2%)	70 (39,1%)	63 (35,2%)
sonstige Kranke	57	31 (54,4%)	13 (22,8%)	13 (22,8%)
Gesunde	34	16 (48,0%)	12 (35,0%)	6 (17,0%)

Aus dieser ersten Übersicht geht klar hervor, daß die anormalen Mitochondrien keinesfalls für Krebs spezifisch sind, sondern bei allen Personen vorkommen können, allerdings nach unseren Untersuchungen bei Krebskranken vermehrt, nämlich in 35,2%, während sie bei Gesunden nur in 17% zu finden waren. Daß bei 70 Patienten, also in 39,1%, von sicher Krebskranken der Test fraglich ausfiel, also nach SCHELLER ein Vorstadium des Krebses erkennbar sein soll, läßt an der Behauptung SCHELLERs zweifeln, daß es sich um eine Methode zur Krebsfrühd Diagnose handelt, denn bereits sicher Krebskranke mit einer Krebsgeschwulst müßten alle ein eindeutig positives Ergebnis zeigen. Das gleiche besagt der Befund bei sicher Krebskranken, daß in 25,2% der Fälle die Erythrozyten vollkommen frei waren. Es ist klar, daß eine Probe, die in insgesamt 64,8% eine Fehldiagnose angibt, praktisch wertlos ist.

Die Behauptung SCHELLERs, daß die Partikel nur bei Krebskranken vorkommen, nie bei Patienten mit anderen Leiden, konnte durch diese Untersuchungen widerlegt werden, denn in 22,8% der Patienten, die wegen eines anderen Leidens in stationärer Aufnahme waren, zeigten einen eindeutigen positiven Blutbefund. Man hätte mit der Methode von SCHELLER bei 22,8% der Patienten ohne ein Carcinom einen starken Verdacht auf eine Krebsgeschwulst aussprechen müssen. In 22,8% der Fälle ergab die Untersuchung ein fragliches Ergebnis, was also eine Vorstufe oder Gefährdung für Krebs bedeuten würde. Wie fragwürdig derartige Diagnosen sind, geht schon daraus hervor, daß der Begriff der Praecancerose auch heute noch sehr umstritten ist. Es kann zwar dem eigentlichen Krebs eine Praecancerose vorausgehen, jedoch muß keineswegs auf eine Praecancerose eine Krebsgeschwulst folgen. Es ist also sehr problematisch, in den Fällen, die wir unter fraglich einordnen mußten, ein Frühstadium des Krebses zu sehen und damit nach SCHELLER eine Krebsfrühdiagnose abzuleiten, da ja kein Mensch vorher weiß, ob und wann sich tatsächlich ein Krebs entwickelt. Die Behauptung SCHELLERs, daß sein Test eine Krebsfrühdiagnose gestattet, wird sich ohnehin schwerlich beweisen lassen, da nur eine Nachprüfung nach 3 bis 5 Jahren darüber sicheren Aufschluß geben könnte, ob sich bei dem seinerzeit ein Vorstadium des Krebses diagnostizierten Patienten später wirklich ein Carcinom entwickelte. Sollte es in einigen Fällen nach Jahren gelingen, ein histologisch gesichertes Carcinom zu finden, so bleibt es trotzdem unbeweisbar, ob sich das dann festgestellte Malignom mit seinen Vorstadien nicht erst viel später durch irgendeine andere Noxe entwickelte, oder doch schon damals das maligne Wachstum im Körper begann.

Daß jedoch in 17% von vollkommen gesunden Jugendlichen ein Capositiver Blutbefund zu sehen war, läßt sich nicht damit erklären, daß es sich in diesen Fällen um eine Frühdiagnose handelt, denn nach SCHELLER bedeutet das Auftreten von anormalen Mitochondrien bereits einen sicheren Hinweis auf das Bestehen einer malignen Geschwulst, und nicht mehr auf ein Vorstadium. Die 35% der fraglichen Befunde, unter denen SCHELLER eine Dysoxybiose bis Praecancerose versteht, könnten eine Frühdiagnose bedeuten, aber es ist vollkommen unwahrscheinlich, daß bei den untersuchten Personen ein Anhalt für eine Krebsgeschwulst bestand.

Betrachtet man zusammenfassend die Übereinstimmung der klinischen Diagnose mit den Blutbefunden nach SCHELLER, so ergibt sich folgendes Bild:

	Zahl insgesamt	Übereinstimmung m.kl. Diagnose	keine Übereinstimmung m.klinischer Diagnose
Krebskranke	180	35,2 %	26,2 %
sonstige Kranke	57	54,4 %	22,8 %
Gesunde	34	48,0 %	17,0 %

Es zeigt sich, daß nur 35,2% der Krebskranken auch mit der Methode nach SCHELLER sicher erfaßt werden, so daß es auch fraglich erscheinen muß, aus dem Scheller-Test eine Prognose oder einen Erfolg der Therapie abzuleiten. Denn wenn von vornherein bei Bestehen eines Carcinoms nur 35,2% einen eindeutigen positiven Befund ergeben, so ist es unmöglich, daraus weder eine Krebsfrühdiagnose zu stellen noch prognostische Schlüsse zu folgern. SCHELLERs Behauptung, daß bei anderen Erkrankungen seine Befunde immer negativ sind, ist eindeutig widerlegt, da wir nur in 54,4% der Fälle ein negatives Ergebnis fanden. Dagegen ergab sich in 22,8% der untersuchten Patienten ein eindeutig Ca-positives Blutbild, obwohl nach eingehender klinischer Untersuchung bei den Patienten kein malignes Geschwulstwachstum zu finden war. Das Blutbild Gesunder zeigte nur in 48% der Fälle einen negativen Befund, also nicht wie SCHELLER angibt, daß bei Gesunden nie Mikrosomen und Mitochondrien zu beobachten sind. 17% dieser Personen zeigten jedoch ein sicher Ca-positives Ergebnis, obwohl alle Untersuchten nicht über 25 Jahre alt waren und nach eingehender ärztlicher Untersuchung als gesund bezeichnet worden waren, jedenfalls frei von einem malignen Tumor. Die Tatsache, daß nach manchen Statistiken von 6 Personen 1 an

Krebs stirbt, läßt natürlich nicht als Gegebenheit ableiten, daß nun auch 17% der Gesunden Krebsvorstufen im Blut aufweisen müßten. Wie durch unsere Untersuchungen gezeigt werden konnte, zeigen nach der Methode von SCHELLER gefärbte Blutaussstriche sowohl bei nicht Krebskranken als auch bei vollkommen Gesunden in 46,4% bzw. 52% Krebs oder dessen Vorstufen an, also etwa dreimal mehr als an Krebs tatsächlich erkranken bzw. sterben. Es ist klar, daß eine Methode zur Krebsdiagnose wertlos ist, die eine dreifach höhere Zahl als krebserkrankt diagnostiziert als letztlich an Krebs erkranken. Die Folge wäre, daß bei den untersuchenden Ärzten eine große Unsicherheit und bei den Patienten eine unbegründete Krebsangst hervorgerufen würde.

Um die Frage der Krebsfrühd Diagnose etwas näher aufzuklären, und andererseits zu untersuchen, ob die Ausbreitung eines Carcinoms den "Befall" der Erythrozyten zu beeinflussen vermag, stellten wir die Fälle mit einem Collum-Carcinom gesondert zusammen. In Anlehnung an die internationale Einteilung unterschieden wir 4 Stadien, wobei Stadium I bedeutet, daß die carcinomatöse Veränderung auf die Cervix uteri beschränkt ist, während im Stadium IV bereits das kleine Becken infiltriert ist und zahlreiche Metastasen aufgetreten sind.

	Zahl	positiv	fraglich	negativ
Collum-Ca Stadium I	12	3	5	4
Collum-Ca Stadium II	32	7	12	13
Collum-Ca Stadium III	20	10	9	11
Collum-Ca Stadium IV	<u>8</u>	5	0	3
	72			

Es ergibt sich, daß es durchaus nicht so ist, daß mit fortschreitendem Carcinom auch der Befall der Erythrozyten mit Mikrosomen und Mitochondrien zunimmt. Das Gegenteilige läßt sich nahezu erkennen, denn beispielsweise bieten von 32 Patientinnen mit Collum-Ca im Stadium II nur 7 ein eindeutig positives Blutbild, während Blutaussstriche von 13 Patientinnen vollkommen negativ ausfielen. Ähnliches erkennt man bei den Patientinnen mit Collum-Ca, Stadium III. Selbst Blutaussstriche von Patientinnen mit Collum-Ca, Stadium IV, größtenteils bereits mit Knochen- und Lungenmetastasen, zeigten von insgesamt 8 Patientinnen 3 ein negatives Blutbild. Es läßt sich also keinerlei Beziehung verbinden zwischen der Krankheitsphase des Krebses und dem Erythrozytenbefall. Man hat vielmehr den Eindruck, daß reine Zufälligkeiten den Befund im Blutaussstrichpräparat bestimmen. Durch diese Befunde wird es gleichfalls unwahrscheinlich, daß sich eine Krebsgeschwulst und ihre Vorstufen mit der Methode nach SCHELLER im Frühstadium erfassen lassen, wenn schon ein massives Fortschreiten der Krebskrankheit den Blutbefund nicht zu einem eindeutigen positiven Eindruck zu beeinflussen vermag. Wie soll es dann möglich sein, daß bereits eine Dysoxybiose oder Praecancerose Erythrozytenveränderungen im Sinne von SCHELLER hervorruft?

Da SCHELLER immer wieder betont, daß Radium- und Röntgenbestrahlung das Blut weitgehend zu reinigen vermag, untersuchten wir die Blutaussstriche von 27 Patienten nach einer gerade abgeschlossenen Behandlung mit mehreren Röntgenbestrahlungen. 15 Patienten waren wegen einer histologisch gesicherten Krebsgeschwulst, 12 weitere wegen anderer Krankheiten in Behandlung.

	Zahl	negativ	fraglich	positiv
Kranke	12	43,7 %	8,3 %	50,0 %
Krebskranke	15	33,3 %	33,3 %	33,3 %

Bei sicher Krebskranken waren nur in 33,3% der Fälle die Befunde negativ, so daß der Behauptung SCHELLERs widersprochen werden muß, daß Radium- und Röntgenbestrahlung die Erythrozyten weitgehend zu reinigen vermag. Das Ergebnis dieser Versuchsserie läßt deutlich erkennen, daß Röntgenbestrahlung das Blut nicht reinigt, also es mit der Methode nach SCHELLER unmöglich erscheint, aus dem Blutaussstrichpräparat den Erfolg der Therapie abzulesen.

In einer weiteren Untersuchungsreihe beurteilten wir die Blutaussstriche von 20 Patienten, die alle mehrere Blutwäschen nach WEHRLI erhalten hatten. 16 Patienten hatten ein histologisch gesichertes Carcinom, 4 waren an anderen Krankheiten erkrankt. Diese Versuchsserie erschien uns deswegen besonders notwendig, da SCHELLER (36,55) wiederholt darauf hinweist, "es habe sich als Tatsache herausgestellt, daß die Formen wie Körnchen, Bläschen und eventuell Zysten in den Erythrozyten nach einer haematologischen Oxydationstherapie nach WEHRLI verschwinden". Unter einer Blutwäsche nach WEHRLI versteht man, daß venöses Blut durch sauerstoffgesättigtes, ultraviolettbestrahltes Blut ersetzt wird. Auf dieser angeblichen Tatsache baut SCHELLER auch seine Theorie zur Krebsentstehung auf, indem er sagt, daß Sauerstoffmangel des Gewebes und des Blutes die "Mikrosomen" und Mitochondrien hervortreten läßt. Unsere Untersuchungen an den Blutaussstrichen der Patienten nach mehreren Wehrlischen Blutwäschen hatten folgende Resultate:

	Zahl	negativ	fraglich	positiv
Kranke	4	0 %	0 %	100 %
Krebskranke	16	43,7 %	31,2 %	25 %

Die von SCHELLER festgestellte Tatsache, daß nach der Blutwäsche von WEHRLI die Partikel verschwinden, kann also nicht bestätigt werden. Besonders auffallend ist, daß bei den 4 Patienten ohne Carcinom, alle 4 als positiv bezeichnet werden mußten. Unter den Blutbefunden von Krebskranken haben wir zwar den größten Prozentsatz negativer Befunde, jedoch zeigen 25% einen positiven Befall der

Erythrozyten. Wir konnten außerdem feststellen, daß es durchaus nicht so ist, daß die Anzahl der Blutwäschen den Blutbefund merklich bessern würde. Während verschiedene Präparate von Patienten mit 2 bis 4 Blutwäschen ein negatives Ergebnis ergaben, zeigten Blutausrichre von Patienten mit 6 - 8 Blutwäschen ein positives Ergebnis im Sinne von SCHELLER. Die 20 untersuchten Patienten sind zwar eine viel zu kleine Zahl, um zu exakt auswertbaren Ergebnissen zu führen. Diese Serie zeigt aber trotzdem klar genug, daß die Behauptung SCHELLERs nicht zutrifft, daß nach Wehrlischer Blutwäsche sämtliche Formen aus den Erythrozyten verschwunden sind.

Im folgenden soll dargelegt werden, was uns bei der Betrachtung der nach SCHELLER gefärbten Blutausrichre auffiel. Interessant war, daß der Befall der Erythrozyten auf bestimmte Felder des Blutausrichres beschränkt sein kann. Neben Stellen stärksten Befalls findet man solche, in denen die Erythrozyten vollkommen frei sind von irgendwelchen Einschlüssen. Oftmals ist es so, daß 2 von demselben Patienten zur gleichen Zeit angefertigte und gefärbte Präparate zwei genau entgegengesetzte Befunde ergeben. SCHELLER gibt dafür zwei Erklärungen, die aber kaum befriedigen können. Nach dem Trefferprinzip durch Einwirkung kosmischer und radioaktiver Strahlung sollen Nester und Herde von schwer befallenen Erythrozyten auftreten können (43). Als zweites müsse man sich vor Augen halten, daß im Blut jüngere und ältere Erythrozyten gemischt sind und die älteren krankhaften Veränderungen eher unterliegen, weshalb ein unterschiedlicher Befall durchaus denkbar sei (36).

Zwar ist es richtig, daß nach neuen umfangreichen Untersuchungen von HYMAN und HEVESY die Erythrozyten bei einer Krebserkrankung eine verkürzte Lebensdauer haben sollen, also anfälliger sind. Wie soll man sich aber vorstellen, daß beim Ausstreichen eines Blutropfens ausgerechnet die älteren Erythrozyten sich alle zusammenlegen und auf ein paar Gesichtsfelder beschränkt bleiben? Neben der herd- und inselartigen Verteilung des Befalls der roten Blutkörperchen konnten wir beobachten, daß teilweise eine Hälfte oder ein Drittel des Blutausrichres mit den Formen überhäuft war, während der Rest des Ausrichres als negativ bezeichnet werden mußte. Es ist klar, wie schwierig in einem solchen Fall die Beurteilung des Blutbefundes wer-

den kann. Oftmals sahen wir einen gehäuften Befall besonders von "Mitochondrien" am Anfang und Ende des Blutausriches, während die Mitte annähernd frei war von irgendwelchen Formen. IRLE (15) erklärt sich diese Erscheinung damit, daß die zuletzt ausgestrichenen Erythrozyten stärker mechanisch beansprucht werden als die ersten. Uns erscheint diese Erklärung nur für die Häufung der Formen am Anfang des Ausstriches, also bei den zuerst ausgestrichenen Erythrozyten, zuzutreffen, da man beim Ausstreichen des Blutropfens anfangs mechanisch etwas stärker belastet, während am Ende des Ausstriches gewöhnlich kein Druck ausgeübt wird. Das gehäufte Auftreten der "Mikrosomen" und "Mitochondrien" in den zuletzt ausgestrichenen Erythrozyten halten wir dadurch bedingt, daß sich dort die Erythrozyten teilweise überlagern und die typischen Formen entstehen lassen. Weiter konnte beobachtet werden, daß sich die Fixier- und Färbelösungen besonders am Anfang und Ende des ausgestrichenen Blutes retrahieren und somit konzentrierter einwirken, so daß dadurch sich der verstärkte Befall an den beiden Enden des ausgestrichenen Blutes erklären läßt. SCHELLER selbst mißt den Randpartien des Blutausriches besondere Bedeutung zu, da dort durch zu starkes Ausstreichen eventuell Kunstprodukte entstehen sollen. Wir konnten jedoch an den längsseitigen Randpartien des rechteckigen Objektträgers keine auffälligen Unregelmäßigkeiten gegenüber den angrenzenden Bezirken feststellen.

Das Auftreten der Formen in den einzelnen Erythrozyten ist gleichfalls sehr unterschiedlich. SCHELLER gibt an, in einem Erythrozyten teilweise bis zu 20 Formen beobachtet zu haben.

Das dürfte nach unseren Erfahrungen jedoch eine Seltenheit sein, im allgemeinen sahen wir höchstens 15 Formen gleichzeitig in einem Erythrozyten. Bei der Untersuchung der Erythrozyten eines einzigen Gesichtsfeldes ergab sich dasselbe Phänomen, das wir bereits für den ganzen Blutausrich beschrieben, daß nämlich teilweise in einem Bezirk des Gesichtsfeldes die Erythrozyten mit anormalen Mitochondrien oder Zysten überhäuft waren, während die übrigen Erythrozyten desselben Gesichtsfeldes nur Mikrosomen erkennen ließen.

Seit neuestem mißt SCHELLER einem meist nicht angefärbten Kreis, teils geschlossenrund, teilweise nur halbkreisförmig und bröckelig, in Mitte der Erythrozyten eine Bedeutung zu. Diese Erscheinungsform deutet SCHELLER als Kernreste und er glaubt zusätzlich aus diesen Formen einen Verdacht auf Krebs aussprechen zu können. Wir können diese Beobachtung SCHELLERs bestätigen, fanden diese kreisförmigen, dunklen Formen fast auf allen angefertigten Blutaussstrichen in irgendeinem Gesichtsfeld, so daß wir diesen Gebilden jede pathognomonische Bedeutung absprechen müssen.

SCHELLER gibt als Zeichen der Metastasierung an, daß Mitochondriengeflechte um die Erythrozyten in Erscheinung treten. Vereinzelt sahen wir auch diese Erscheinungsform, jedoch fehlte sie bei bereits metastasierten Carcinomen immer, so daß wir dieses Phänomen als uncharakteristisch bezeichnen müssen.

Bei Verstellung der Tiefenschärfe des Mikroskops fiel uns auf, daß im allgemeinen die "Mikrosomen" und "Mitochondrien" nicht gleichzeitig mit den Erythrozyten scharf abgebildet erschienen. Diese Beobachtung macht es wahrscheinlich, daß die Gebilde nicht in den Erythrozyten, sondern außerhalb derselben liegen. Das würde die Beobachtung ergänzen, daß zum Teil zahlreiche Kügelchen - von SCHELLER als Mikrosomen bezeichnet - in Kreisform angeordnet, im Bereich des Erythrozyten zu sehen waren. Man kann sich vorstellen, daß Erythrozytenextrakte oder nicht flüchtige Niederschläge des Fixiermittels sich am Rand der physiologischen Delle der Erythrozyten niederschlagen, was ihre kreisförmige Anordnung erklären würde.

Untersuchte man die eben im Dunkelfeld beobachteten Mikrosomen und Mitochondrien desselben Gesichtsfeldes anschließend im Hellfeld, so stellen sich in den gleichmäßig rot angefärbten Erythrozyten die Mitochondrien und Zysten der Erythrozyten als helle Vakuolen mit dunklem Rande dar. Solche bläschenartigen Einschlüsse in den Erythrozyten wurden jedoch schon von verschiedener Seite beschrieben (NIEPER, ALTMANN), ohne daß diese Autoren auf Mikrosomen und Mitochondrien zurückgreifen mußten. NIEPER (70) fand auch Vakuolen in den Erythrozyten, hält sie allerdings nicht spezifisch für Krebs, wie es SCHELLER tut, da er sie auch bei starken Entzündungen, Abszessen und Herzinfarkten fand.

Die Beobachtung, daß sich die Mitochondrien und Zysten im Hellfeld als helle Vakuolen manifestieren, also auch im Hellfeld sichtbar sind, widerlegt die Behauptung SCHELLERs, daß es sich bei den "Mikrosomen" und "Mitochondrien" um submikroskopische Strukturen handle. Allerdings sahen wir die Gebilde, die SCHELLER als Mikrosomen anspricht, also die kleinen, punktförmigen Gebilde, nicht im Hellfeld in Erscheinung treten. Das würde mit den Ergebnissen von ALTMANN (75) übereinstimmen, daß nur die Mikrosomen als submikroskopische Strukturen anzusehen sind. Der unbestreitbare Vorteil der Dunkelfeldmikroskopie bei der Methode nach SCHELLER ist aber der, daß die gesuchten Formen auf dem dunklen Untergrund stark aufleuchten und deswegen viel leichter und sicherer zu erkennen sind.

Nach SCHELLER bedeutet das Auftreten von sogenannten Glanzkernen als auch von Mikrosomen- und Mitochondrien-ähnlichen Gebilden im Serum eine fokale Streuung. Man sieht in der Tat bei Blutbefunden, bei denen die Erythrozyten frei von jeglichen Einschlüssen sind, im Serum, also außerhalb der Erythrozyten, oft zahlreiche Formen. Der Befund "fokale Streuung" war jedoch bei den Blutausstrichen von den verschiedensten Patienten aufzufinden und vielfach bei fortgeschrittenen Krebswucherungen annähernd negativ. Wir müssen auf Grund unserer Untersuchungen dem Befund "fokale Streuung" jegliche Beziehung zu irgendeiner Krankheit absprechen.

Im Serum treten oft nach abgeschlossener Färbung noch größere Zysten auf, die SCHELLER als Wassereinschlüsse deutet. Sie sind etwas größer als die "Mitochondrien" und kündigen sich durch besonders starke Lichtreflexe an. SCHELLER verweist selbst zwar auf die Möglichkeit, durch abschließendes Übergießen mit der Fixierlösung, die wasserfrei ist, solche Formen herauszuziehen. Von der routinemäßigen Anwendung rät SCHELLER mit Recht ab, da somit möglicherweise weitere Kunstprodukte entstehen. Im Dunkelfeld treten tatsächlich oftmals besonders starke Lichtreflexe auf, die aber mit Hilfe der Mikrometerschraube bald völlig zum Verschwinden gebracht werden können. Mehrfach sahen wir jedoch stark weiß aufleuchtende Punkte im Serum, die besonders stark das Licht beugten. Diese Formen ließen sich durch die Mikrometerschraube nicht verändern. Bei einer Nachkontrolle nach mehreren Tagen desselben Blutausstriches waren die Gebilde wiederum

zu sehen. In diesem Fall kann es sich nicht um Wassereinschlüsse handeln, denn die hätten nach ein paar Tagen längst verdunstet sein müssen. Wir halten sie für Lichtreflexe, die durch Unebenheiten im Objektträger hervorgerufen werden und somit auch die starke Lichtbrechung erklären.

Die vorliegende Arbeit soll nur beantworten, ob aus dem Blutbild mit der Methode nach SCHELLER ein Krebs diagnostiziert werden kann. Eine Klärung der Natur, der in den Erythrozyten beobachteten Formen, war nicht vorgesehen. Trotzdem sollen die Beobachtungen mitgeteilt werden, die es wahrscheinlich machen, daß es sich bei den Gebilden nicht um Mikrosomen und Mitochondrien handelt, wie SCHELLER behauptet.

Da wir keinerlei Abhängigkeit des Blutbefundes von dem jeweiligen Status der untersuchten Personen finden konnten, liegt die Vermutung nahe, daß der Fixier- und Färbvorgang die typischen Gebilde entstehen läßt. Allerdings muß gleich gesagt werden, daß sich der technische Prozeß allein für die Veränderungen in den Erythrozyten nicht verantwortlich machen läßt, da wir auch negative Befunde, die in gleicher Weise behandelt wurden, in ausreichender Menge erzielen konnten.

Betrachtet man einen vollkommen unbenützten und noch nie verwendeten Objektträger im Dunkelfeld, so sieht man teilweise weiße Pünktchen und Kügelchen aufleuchten, die zum Teil morphologisch völlig identisch sind mit den Gebilden, die SCHELLER als Mikrosomen bezeichnet. Wird nun ein solcher Objektträger mit einem Äther-Alkohol-Gemisch gereinigt, wie es SCHELLER vor der Benützung eines jeden Objektträgers verlangt, so sieht man deutlich die Formen aufleuchten, die SCHELLER als Mikrosomen- und Mitochondrien-ähnliche Gebilde bezeichnet, und zwar vermehrt. Diese Vermehrung der typischen Formen liegt offenbar darin begründet, daß bei der Verdunstung des Äther-Alkohol-Gemisches auf dem Objektträger die nach SCHELLER für Krebs charakteristischen Gebilde entstehen. Weiter ist bekannt, daß die Reinigungsmittel, wie Alkohol, mikroskopisch erfassbare, nicht flüchtige Rückstände enthalten, die bei der Verdunstung des Alkohols in mehr oder weniger großer Menge auf dem Objektträger zurückbleiben. Während diese Formen aber im Hellfeld

nicht nachweisbar sind, werden sie bei Dunkelfeldbetrachtung infolge der Beugung des Lichtes erkennbar, da wir bekanntlich auf diesem Wege Granula bis zu einer Größe von 400 Å sichtbar machen können. Also bereits bevor Blut auf den Objektträger gebracht wird, treten die Mikrosomen- und Mitochondrien-ähnlichen Gebilde auf. Will man annehmen, daß diese Formen beim Ausstreichen des Blutes von Erythrozyten überlagert werden und somit nicht mehr in Erscheinung treten, so ist zu bedenken, daß nach der Färbung die rot angefärbten Erythrozyten auf sämtliche Gebilde unter den Erythrozyten wie ein Rotfilter wirken und man so leicht verleitet werden kann, diese Formen als den roten Blutkörperchen zugehörig einzuordnen. -

Nach dem Ausstreichen des Blutes folgt als erstes die Fixierung. Wir machten nun den Versuch, ob durch das Fixierungsmittel die Mikrosomen und Mitochondrien-ähnlichen Gebilde entstehen können. SCHELLER gibt an, daß die Fixierlösung 1 Minute lang auf den Blutausstrich einwirken muß und anschließend soll der Ausstrich zum Lufttrocknen senkrecht aufgestellt werden. Fixiert man nun von einem Patienten einen Blutausstrich wie SCHELLER angibt, läßt dagegen einen zweiten waagrecht liegen zum Trocknen, so wird im allgemeinen bei Dunkelfeldbetrachtung die Zahl der "Mikrosomen" und "Mitochondrien" größer. Das ist leicht erklärlich, da bei waagrechter Lagerung des Objektträgers eine höhere Konzentration der Fixierlösung einwirkt und die Niederschläge des Fixiermittels sich zwischen und auf die Erythrozyten lagern können. Es zeigte sich anschließend, daß diese Gebilde mit der Methode nach SCHELLER auch angefärbt werden. Es entstehen also echte Artefakte infolge der Fixierung, die jedoch nur bei Dunkelfeldbeobachtung wegen ihrer geringen Größe deutlich zu erkennen sind, im Hellfeld durch das Immersionsöl so aufgehellert werden, daß sie keine ausreichenden Kontraste ergeben.

Macht man den Versuch und fixiert nur eine Hälfte des Blutausstriches, um die andere Hälfte zur Kontrolle zu haben, so ergibt sich, daß an der Grenze der Einwirkung der Fixierlösung die typischen Mitochondrien-ähnlichen Gebilde in den Erythrozyten stark vermehrt in Erscheinung treten. Allerdings konnten wir nicht beobachten, daß zwischen der fixierten und nicht fixierten Hälfte des Blutausstriches ein wesentlicher Unterschied im "Befall" der Erythrozyten auftrat.

Die Vermutung jedoch, daß die Fixierlösung von SCHELLER einen nicht unbedeutenden Einfluß auf das Auftreten der typischen Formen hat, wird durch eine weitere Beobachtung gestützt. In zahlreichen Versuchen fertigten wir von dem betreffenden Patienten einen weiteren Blutaussstrich an und färbten diesen nach MAY-GRÜNWALD. Wir konnten in den nach MAY-GRÜNWALD gefärbten Blutaussstrichen nie die von SCHELLER angegebenen Formen finden, während sie die Vergleichsausstriche in genügender Menge zeigten. Bei der Färbung nach MAY-GRÜNWALD erfolgt bekanntlich Fixierung und Färbung gleichzeitig, so daß offenbar die Wirksamkeit der Fixierflüssigkeit abgeschwächt wird, während bei SCHELLER der eigentlichen Färbung gesondert die Fixierung vorausgeht.

Der Fixierung folgt bei der Methode nach SCHELLER die Färbung des Blutaussstriches. Erst mit einer blauen Farblösung und zum Schluß mit einer roten Lösung, die 30 Sekunden auf den Blutaussstrich einwirken soll. Betrachtet man einen Ausstrich nach Einwirken der blauen Farblösung, so ergibt sich kein nennenswerter Unterschied gegenüber dem Bilde vor der Färbung. Wir konnten jedoch in vielen Fällen beobachten, daß nach Einwirken der roten Farblösung plötzlich ein vorher uncharakteristischer Befund in einen positiven umschlägt. Es liegt also die Vermutung nahe, daß auch die rote Farblösung bis zu einem gewissen Grade die Mikrosomen- und Mitochondrien-ähnlichen Gebilde hervorruft. Da wir oben bereits feststellen mußten, daß die Fixierlösung für sich allein gleichfalls in der Lage ist, die typischen Formen zu erzeugen, liegt der Einwand nahe, was man nach Übergießen mit der roten Farblösung erreicht, sind nur die angefärbten Niederschläge der Fixierlösung. Wie unternahmen deshalb Versuche mit Blutaussstrichen, die nicht mit der Fixierlösung versetzt worden waren, und begannen gleich mit der Färbung durch die blaue Scheller-Lösung. SCHELLER (41) spricht selbst davon, daß die blaue Farblösung eine fixierende sei, während die rote mehr differenziere. In der Tat gelingt es, den Blutaussstrich ohne vorherige Fixierung zu färben, nur darf man vor dem Aufgießen der blauen Farblösung den Blutaussstrich nicht mit destilliertem Wasser anfeuchten. Auch bei dieser Abwandlung des Färbvorganges zeigte sich dasselbe, daß nach Einwirken der roten Farblösung die Erythrozyten teilweise voll von "Mikrosomen" und "Mitochondrien" waren, während man nach Färbung

allein mit der blauen Farblösung im Dunkelfeld kaum diese Gebilde sah. Das spricht auch dafür, daß es sich bei den Mikrosomen und Mitochondrien von SCHELLER nicht um organismische Strukturen handelt, sondern um durch den Färbevorgang hervorgerufene Kunstprodukte.

Ganz allgemein fiel bei der Betrachtung der nach SCHELLER gefärbten Blutausrichre auf, daß sich die Mikrosomen- und Mitochondrien-ähnlichen Gebilde nicht nur innerhalb und zwischen den Erythrozyten fanden, sondern auch an solchen Stellen, an denen gar kein Blut ausgestrichen worden war. Das passt zu unserer Beobachtung, daß der Befund "fokale Streuung" diagnostisch nicht verwertbar ist, da es sich bei der sogenannten fokalen Streuung offenbar um nicht zu beseitigende Verunreinigungen und Niederschläge der verschiedenen Lösungen handelt. Die Tatsache, daß die Formen einmal im Bereich des Blutausrichres, dann auch außerhalb desselben vorliegen können, schließt ihre absolute Beziehung zum Blut aus.

ZUSAMMENFASSUNG

1.) Bei der Beobachtung der nach SCHELLER gefärbten Blutausrichre treten im Dunkelfeld tatsächlich die von ihm beschriebenen Mikrosomen und Mitochondrien-ähnlichen Gebilde in Erscheinung. Der "Befall" der einzelnen Erythrozyten mit diesen Formen ist sehr wechselhaft und teilweise auf einzelne Gesichtsfelder beschränkt.

Durch Verstellen der Tiefenschärfe des Mikroskops wird es wahrscheinlich, daß die typischen Gebilde nicht innerhalb, sondern außerhalb der Erythrozyten liegen. Die Feststellung SCHELLERS, daß die Strukturen submikroskopischer Natur und nur mit dem Dunkelfeld zu beobachten seien, konnte dadurch widerlegt werden, daß die größeren Gebilde - von SCHELLER als Mitochondrien bezeichnet - auch im Hellfeld als helle Vakuolen sichtbar waren.

- 2.) An Hand einer Versuchsreihe über insgesamt 180 Patienten mit einem histologisch gesicherten Carcinom ergab sich, daß nur in 35,2% der Befund krebs-positiv war, während er in 26,8% als negativ angesehen werden mußte. Das bedeutet, daß nur in 35,2% der Fälle der SCHELLER-Test mit der klinischen Diagnose übereinstimmt und eine sichere Krebsdiagnose mit ihm also nicht möglich ist.
- 3.) SCHELLERs Behauptung, daß die typischen Formen, insbesondere die anormalen Mitochondrien nur bei Krebskranken vorkommen, konnte dadurch widerlegt werden, daß unter 57 klinisch Kranken in 22,8% ein Ca-positiver Befund anzutreffen war. Selbst bei Untersuchungen an 34 gesunden Jugendlichen treten in 17% die nach SCHELLER für Krebs spezifischen Formen auf.
- 4.) Ob eine Abhängigkeit des "Befalls" der Erythrozyten von der Ausbreitung einer lokalen malignen Entartung besteht, untersuchten wir an Hand von 77 Patientinnen mit Collum-Carcinom. Es zeigte sich, daß ein fortgeschrittenes Carcinom keinen stärkeren "Befall" der Erythrozyten verursacht. Dieser Befund macht es fraglich, ob sich mit der Methode nach SCHELLER eine Krebsfrühdiagnose stellen läßt.
- 5.) Die Angabe SCHELLERs, nach Radium- oder Röntgenbestrahlung und nach Wehrlischer Blutwäsche sei das Blut frei von jeglichen Einschlüssen, kann nicht bestätigt werden. Es ergab sich im Gegenteil, daß bestrahlte Krebskranke in 33,3% noch die anormalen Mitochondrien in den Erythrozyten erkennen lassen, desgleichen 25% der Krebskranken nach Wehrlischer Blutwäsche.
- 6.) Beobachtungen, daß die "Mikrosomen" und "Mitochondrien" bereits im vollkommen unbenützten, sauberen Objektträger zu sehen sind, nach Fixierung mit der "Fixierlösung" als auch nach Färbung mit der roten SCHELLER-Lösung vermehrt in Erscheinung treten, lassen bei den Gebilden von SCHELLER an Kunstprodukte denken.

- 7.) Nach unseren Gesamtergebnissen ist die Methode nach SCHELLER für die Frühdiagnose des Krebses unbrauchbar. Wir halten es für unmöglich, mit Hilfe des SCHELLER-Testes eine Krebsdiagnose zu stellen.

L I T E R A T U R

1. Bauer, K.H.: Das Krebsproblem,
Springer-Verlag 1949
2. Martius, H.: Lehrbuch der Gynäkologie,
Thieme-Verlag 1956
3. Antounê, T.: Wiener klin.Wochenschrift 1958, 234
4. Hinsberg, K.: Krebsarzt, 9/10, 258, 1953
5. Heilmeyer, L.: Lehrbuch der inneren Medizin,
Springer-Verlag 1955
6. Leriche, J. und Boncour, P.:
Med.Klinik, 1951, 22 und 23
7. Seeger, P.G.: Zeitschr.f.Krebsforschung, 57, 387, 1951
8. Clément, G.: Bull.cancer, 41, 65, 1954
9. Teusch, W.: Münchn.Med.Wschr. 1957, 1398
10. Triebel und Hess: Med.Klinik, 1956, 1258
11. Eder, M.: Bayr.Ärzteblatt, 2, 29, 1958
12. Bolen: Amer.Journal of Surgery, 80, 506, 1950
13. Schwarzl, H.: Krebsarzt, 5/6, 157, 1953
14. Sauer, W., und Rhinow, A.:
Jahrbuch der Akademie für Staatsmedizin,
Düsseldorf 1957
15. Irle: Inaugural-Dissertation, Med.Fakultät,
Düsseldorf 1957
16. Block und Dofivat: Deutsches Gesundheitswesen, 15, 465,
1953

17. Arndt, I.: Dtsch. Mediz. Journal, 2, 63, 1958
18. Heitan, H.: Krebsarzt 5, 316, 1954
19. Wolf, H.-J. und Gerlich, N.:
Folia haemat., Bd. 1, 1, 1956
20. Brehmer, W.v.: Siphonospora polym., Monographie,
Linck Verlag, Haag/Amper 1947
21. Kollath, W.: Hippokrates 4, 102, 1951
22. Paschen, H.W.: Dtsch. med. Wschr. 1952, 1081
23. Lentz;
Zbl.f.Bakt., Parasitenk., Infekt.u.
Hygiene, Bd. 153, Teil II/256, 1948/49
24. Zimmermann, W. und Holl, K.:
Zbl.f.Bakt., Parasitenk., Infekt.u.
Hygiene, Bd. 156, Original 393, 1950/51
25. Piekarski, G. und Jendralski, G.:
Zbl. f.Bakt., Parasitenk., Infekt. u.
Hygiene, I. Original 170, 1957, 466
26. Scheller, E.F.: Mediz.Klinik, 1957, 907
27. Issels, I.: Grundlagen und Richtlinien für eine in-
terne Krebstherapie, Hippokrates-Verlag,
Stuttgart 1953
28. Danisch, I.: Inaugural-Dissertation, Med.Fakultät,
Münster 1955
29. Fonti, C.F.: Krebsarzt 1, 309, 1954
30. Fonti, C.F.: Krebsarzt 1, 315, 1954
31. Fonti, C.F.: Mediz.Klinik 1954, 180
32. Schönbauer, L.: Krebsarzt 2, 104, 1954
33. Schmidt-Überreiter, E.: Med. Klinik, 1955, 481

34. Krüger, H.-U.: Dtsch.Gesundheitswesen 15, 487, 1956
35. Dtsch.Zentralausschuß f. Krebsbekämpfung und -forschung,
Dtsch.med.Wschr. 1956, 1214
36. Scheller, E.F.: Medizin heute, 2, 65, 1956
37. Scheller, E.F.: Med.Monatsschrift 11, 845, 1950
38. Scheller, E.F.: Med.Monatsschrift 8, 576, 1950
39. Scheller, E.F.: Med.Monatsschrift 5, 352, 1951
40. Scheller, E.F.: Med.Monatsschrift 10, 679, 1954
41. Scheller, E.F.: Das Ärztliche Laboratorium 2, 56, 1958
42. Scheller, E.F.: Krebsarzt 5, 318, 1954
43. Scheller, E.F.: Erfahrungsheilkunde 5, Heft 9, 1956
44. Scheller, E.F.: Erfahrungsheilkunde 5, Heft 2, 1956
45. Scheller, E.F.: Med.Monatsschrift 2, 76, 1956
46. Scheller, E.F.: Konstitutionelle Medizin 3, 19, 1954/55
47. Scheller, E.F.: Heilkunst 6, 209, 1952
48. Scheller, E.F.: Krebsarzt 5, 330, 1954
49. Scheller, E.F.: Hippokrates 17, 487, 1952
50. Scheller, E.F.: Krebsarzt 9/10, 274, 1953
51. Scheller, E.F.: Hippokrates, 24, 742, 1953
52. Scheller, E.F.: Hippokrates 20, 577, 1952
53. Scheller, E.F.: Hippokrates, 21, 598, 1952
54. Scheller, E.F.: "Krebs als Viromykose",
Verlag K.F.Haug, 1953
55. Scheller, E.F.: Photographie und Forschung, 7, 1955
56. Franke, H.: Handbuch der gesamten Haematologie,
Urban und Schwarzenberg-Verlag 1957

57. Schümmelfeder, N. u. W.:
Klinische Wschr. 1948, 303
58. Junge, F.:
Klin. Wochenschrift 1949, 232
59. Seeger, P.G.:
Zeitschr. f. Krebsforschung 57, 387, 1951
60. Blumenthal:
Zeitschr. f. Krebsforschung 8, 436, 1910
61. Meyer-Mark:
Makromolekulare Chemie,
Leipzig 1950
62. Stanley, W.M.:
Krebsarzt 1, 31, 1957
63. Diezel, P.:
Hippokrates 8, 237, 1948
64. Euler, H.:
Biochemie der Tumoren,
Stuttgart 1942
65. Warburg, O.:
Die Naturwissenschaften 21, 486, 1954
66. Mori, N.:
Krebsarzt 11/12, 309, 1949
67. Scheller, E.F.:
Festschrift zur Inaugural-Festsitzung des
Rudolf Virchow-Krebsinstituts, München
1957
68. Herrmann, K.O.:
Erfahrungsheilkunde, 7, Heft 8, 1958
69. Herrmann, K.O.:
Festschrift zur Inaugural-Festsitzung des
Rudolf-Virchow-Krebsinstituts, München
1957
70. Nieper, H.A.:
Ärztliche Forschung 1, 387, 1957
71. Michaelis, L.:
Arch. mikr. Anat. 55, 588, 1900
72. Romeis, B.:
Mikroskopische Technik,
München, Leibniz-Verlag 1948
73. Schwind:
Blood, 5, 597, 1950
74. Graffi, A.:
Archiv f. Geschwulstforschung I, 61, 1949

75. Altmann, H.W.: Handbuch der gesamten Haematologie,
Urban und Schwarzenberg-Verlag 1957
76. Haenel, U., und Riva, G.:
Dtsch.med.Wschr. 1950, 498
77. Schulten, H.: Handbuch der gesamten Haematologie,
Urban und Schwarzenberg-Verlag 1957
78. Piekarski, G.: Zeitschrift f.wissensch.Mikroskopie und
mikrosk.Technik 63, Heft 8, 1958
79. Piekarski, G.: Folia haematologica, 1958 b

Es sei mir an dieser Stelle gestattet,
Herrn Professor Dr. Dr. G. BODECHTEL
für die Übernahme des Correferates
meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Herrn Professor, Dr. Dr. K. DIRR bin ich für die
Überlassung des Themas, die Erteilung des
Referates und seine mir gewährte Unterstützung
bei der Ausarbeitung vorliegender Arbeit zu
herzlichem Dank verpflichtet.

L E B E N S L A U F

Als Sohn des Dermatologen, Herrn Dr. med. Max Breitskopf, und seiner Ehefrau Eleonore Breitskopf, geb. Donnerberg, wurde ich am 19.8.1933 in Breslau/Schlesien geboren. Nach dem vierjährigen Besuch der Volksschule zu Breslau trat ich 1944 in das Gymnasium über. Durch Kriegseinswirkungen mußten wir im Januar 1945 Breslau verlassen. Im Dezember 1945 setzte ich am Gymnasium mit Oberrealschule Traunstein/Obb. die unterbrochenen Gymnasialstudien fort, wechselte im Jahre 1950 auf das Gymnasium zu Rosenheim über, an dem ich 1953 das Abitur bestand. Anschließend begann ich an der Universität München das medizinische Studium und machte nach fünf Fachsemestern im Wintersemester 1955/56 das Physikum. Nach drei klinischen Semestern an der Universität Freiburg/Brsg. kehrte ich wieder an die Universität München zurück, wo ich im Frühjahr 1959 das medizinische Staatsexamen ablegte. -

